Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay

Pour diagnostic *in vitro*.

Réservé à l'exportation hors États-Unis.

Informations générales **2**
Usage prévu 2
Résumé et explication du test 2
Principes de la procédure 3
Avertissements et précautions 4
Conditions de conservation et de manipulation des réactifs 5
Collecte et conservation des échantillons 6
Interprétation des tests **21**
Limites **22**
Résultats escomptés avec le Tigris DTS System : prévalence du mRNA (Messager RNA) du HPV à haut risque **24**
Performances du test avec le Tigris DTS System **25**
Résultats escomptés avec le Panther Système : prévalence du mRNA (Messager RNA) du HPV à haut risque **44**
Performance du Panther Système Assay **45**
Bibliographie **62**

Tigris™ DTS™ System

Tigris DTS System **8**
Réactifs et matériels fournis 8
Matériel requis mais disponible séparément 9
Procédure de test pour le Tigris DTS System 10
Remarques concernant la procédure 12

Panther™ Système

Panther Système **14**
Réactifs et matériels fournis 14
Matériel requis mais disponible séparément 15
Procédure de test pour le Panther Système 16
Remarques concernant la procédure 18

Informations générales

Usage prévu

Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay est un test *in vitro* d'amplification d'acide nucléique pour la détection qualitative du RNA messager (mRNA) viral E6/E7 des types à haut risque 16, 18 et 45 du virus du papillome humain (Human Papillomavirus, HPV) dans les échantillons de femmes dont les résultats étaient positifs avec le test Aptima HPV assay. Le mRNA (Messager RNA) du HPV est détecté dans des échantillons cytologiques de frottis cervicaux en milieu liquide recueillis dans des flacons ThinPrep™ contenant de la solution PreservCyt™ avant ou après un traitement Pap ou dans des échantillons recueillis avec le kit de collecte et de transport Aptima pour échantillon cervical. Les échantillons cervicaux recueillis dans du liquide conservateur SurePath peuvent être testés avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay. Le test est utilisé avec le Tigris DTS System et le Panther Système.

Résumé et explication du test

Le cancer du col de l'utérus est l'un des cancers les plus courants chez les femmes de tous les pays. Le virus HPV est l'agent étiologique responsable de plus de 99 % de l'ensemble des cancers du col de l'utérus.[1,2,3] Le HPV est un virus à DNA (Acide désoxyribonucléique) couramment transmis par voie sexuelle, qui comporte plus de 100 génotypes.[4]

Le génome viral du HPV est un DNA (Acide désoxyribonucléique) circulaire à double brin long d'environ 7900 paires de base. Ce génome présente huit cadres de lecture ouverts (open reading frames) qui se chevauchent. On dénombre six gènes précoces (E), deux gènes tardifs (L) et une longue région de contrôle non transcrite. Les gènes L1 et L2 codent les protéines principales et secondaires de la capside. Les gènes précoces régulent la réplication du virus HPV. Les gènes E6 et E7 des génotypes à haut risque sont des oncogènes connus. Les protéines exprimées par le mRNA (Messager RNA) polycistronique E6/E7 altèrent les fonctions de la protéine du rétinoblastome et de la p53 cellulaire, ce qui entraîne une perturbation des points de contrôle du cycle cellulaire et une instabilité du génome cellulaire.[5,6]

Quatorze génotypes du HPV sont considérés comme pathogènes ou à haut risque en termes d'évolution d'une maladie cervicale.[7] Plusieurs études ont associé les génotypes 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68 à la progression de la maladie.[2,5,8] Les patientes présentant une infection persistante par un de ces types ont un risque plus élevé de développer une dysplasie cervicale grave ou un carcinome du col de l'utérus.[7,9]

Des études ont montré que différents types de HPV à haut risque entraînent différent niveaux de risque en termes de développement d'une dysplasie cervicale grave ou d'un carcinome du col de l'utérus. Dans le monde, les types de HPV 16, 18 et 45 sont associés à près de 80 % de l'ensemble des cancers cervicaux invasifs du col de l'utérus.[2,10] Ces trois types sont présents dans 75 % de la totalité des carcinomes squameux ; le type 16, plus particulièrement, est présent dans la plupart (85 %) de ces infections. Dans les adénocarcinomes, les types de HPV 16, 18 et 45 sont présents dans 80 à 94 % des cas et les types 18 et 45, plus particulièrement, sont présents dans près de la moitié de ces infections.[2,10] Il a été signalé que la présence du HPV de type 18 dans un cancer du col de l'utérus en phase précoce est associée à un pronostic défavorable.[11] Les types de HPV 18 et 45 sont sous-déclarés dans les lésions précancéreuses, ce qui peut être dû à la présence de lésions cachées du canal cervical, inaccessibles à un examen colposcopique.[12] Chez les femmes infectées par les types 16 et/ou 18 du HPV, le risque cumulé de développer une maladie cervicale est 10 fois plus élevé que le risque lié à d'autres types de HPV à haut risque.[13,14,15]

Principes de la procédure

Le test Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay implique trois étapes principales, qui se déroulent dans un tube unique : capture de cible, amplification de la cible médiée par la transcription (Transcription-Mediated Amplification, TMA)[16] et détection des produits d'amplification (amplicons) par test de protection de l'hybridation (Hybridization Protection Assay, HPA).[17] Le test contient un contrôle interne (Internal Control, IC) permettant de vérifier la capture de l'acide nucléique, l'amplification et la détection et de repérer d'éventuelles erreurs de l'opérateur ou de l'appareil.

Les échantillons sont recueillis ou transférés dans un tube contenant un milieu pour transport d'échantillon (Specimen Transport Media, STM) qui lyse les cellules, libère le mRNA (Messager RNA) et l'empêche de se dégrader pendant le stockage. Lorsque le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay est effectué, le mRNA (Messager RNA) cible est isolé de l'échantillon au moyen d'oligomères de capture qui sont liés à des microparticules magnétiques. Les oligomères de capture contiennent les séquences complémentaires à des régions précises des molécules cibles du mRNA (Messager RNA) du HPV ainsi qu'une chaîne de résidus de déoxyadénosine. Lors de l'étape d'hybridation, les régions spécifiques de la séquence des oligomères de capture se fixent sur des régions précises des molécules cibles du mRNA (Messager RNA) du HPV. Le complexe oligomère de capture/cible est ensuite capturé hors de la solution en ramenant la température de la réaction à température ambiante. Cette réduction de température permet à l'hybridation de se produire entre la région désoxyadénosine de l'oligomère de capture et les molécules poly-désoxythimidines liées par covalence aux particules magnétiques. Les microparticules, y compris les molécules cibles du mRNA (Messager RNA) du HPV capturées qui leur sont liées, sont attirées sur la paroi du tube réactionnel par des aimants, puis le surnageant est aspiré. Les particules sont lavées afin d'éliminer la matrice résiduelle de l'échantillon, qui peut contenir des inhibiteurs d'amplification.

Une fois la capture de cible terminée, le mRNA (Messager RNA) du HPV est amplifié via la TMA, une méthode d'amplification de l'acide nucléique basée sur la transcription qui utilise deux enzymes : la transcriptase inverse MMLV et la polymérase du RNA T7. La transcriptase inverse sert à générer une copie du DNA (Acide désoxyribonucléique) de la séquence de mRNA (Messager RNA) cible contenant une séquence promoteur de la polymérase du RNA T7. La polymérase du RNA T7 produit de multiples copies de l'amplicon du RNA à partir de la matrice de copie du DNA (Acide désoxyribonucléique).

La détection de l'amplicon s'effectue au moyen du test HPA avec des sondes d'acides nucléiques simple brin à marqueurs chimiluminescents qui sont complémentaires aux amplicons. Les sondes d'acides nucléiques marquées s'hybrident spécifiquement aux amplicons. Le réactif de sélection différencie les sondes hybridées de celles qui ne le sont pas en désactivant le marqueur sur les sondes non hybridées. Lors de l'étape de détection, la lumière émise par les hybrides RNA-DNA marqués est mesurée en signaux de photons, nommés unités relatives de lumière (Relative Light Units, RLU) dans un luminomètre. Les résultats finaux du test sont interprétés en s'appuyant sur le signal d'analyte divisé par le seuil (Signal-to-Cutoff, S/CO).

Un IC est ajouté à chaque réaction par le biais du réactif de capture de cible. Le IC vérifie les étapes de capture de cible, d'amplification et de détection du test. Le double test cinétique (Dual Kinetic Assay, DKA) est une technique permettant de différencier les signaux du HPV du signal du IC.[18] Le IC et l'amplicon du HPV 16 sont détectés par des sondes à émission lumineuse rapide (signal éclair). Le signal du IC dans chaque réaction est différentié de celui du HPV 16 par la magnitude de l'émission lumineuse. Les amplicons spécifiques du HPV 18 et 45 sont détectés à l'aide de sondes dont les cinétiques d'émission de lumière sont relativement plus lentes (signal brillant).

Avertissements et précautions

A. Pour diagnostic *in vitro*.

B. Pour d'autres avertissements et précautions spécifiques concernant l'appareil, consultez le *Tigris DTS System Operator's Manual* (Manuel de l'opérateur du Tigris DTS System) ou le *Panther System Operator's Manual* (Manuel de l'opérateur du Panther Système).

Recommandations concernant les laboratoires

C. N'utilisez que le matériel de laboratoire jetable fourni ou recommandé.

D. Prenez les précautions de laboratoire habituelles. Il est interdit de manger, de boire ou de fumer dans les zones de travail signalées. Portez des gants jetables sans poudre, des lunettes de protection et des blouses de laboratoire pour manipuler les échantillons et les réactifs du kit. Lavez-vous bien les mains après avoir manipulé les échantillons et les réactifs du kit.

E. **Avertissement : Substances irritantes et corrosives :** Évitez tout contact d'Auto Detect 1 et Auto Detect 2 avec la peau, les yeux et les muqueuses. En cas de contact de ces liquides avec la peau ou les yeux, lavez la zone affectée à l'eau. En cas de déversement de ces liquides, diluer le produit répandu à l'eau avant de l'essuyer.

F. Les surfaces de travail, pipettes et autre matériel doivent être régulièrement décontaminés avec une solution d'hypochlorite de sodium dosée de 2,5 % à 3,5 % (0,35 M à 0,5 M). Consultez la *Procédure de test pour le Tigris DTS System* ou la *Procédure de test pour le Panther Système* pour plus d'informations.

Recommandations concernant les échantillons

G. Observez des conditions de température adéquates pendant le transport et la conservation des échantillons afin de préserver leur intégrité. La stabilité des échantillons dans des conditions de transport et de conservation autres que celles recommandées n'a pas été évaluée.

H. Les dates de péremption figurant sur les kits et les tubes de recueil/transfert d'échantillon concernent le site de transfert, et non l'établissement effectuant les tests. Les échantillons collectés/transférés avant ces dates de péremption sont valides pour des tests dans la mesure où ils ont été transférés et conservés conformément à la notice de test correspondante, même si ces dates de péremption sont dépassées depuis lors.

I. Les échantillons peuvent être infectieux. Respectez les précautions universelles lors de la réalisation de ce test. Le responsable du laboratoire devra avoir établi des méthodes de manipulation et d'élimination des déchets adéquates. Seul le personnel ayant reçu une formation adéquate pour manipuler des substances infectieuses devra être autorisé à effectuer cette procédure de diagnostic.

J. Évitez toute contamination croisée lors des étapes de manipulation des échantillons. Veillez à éviter tout contact entre les différents récipients d'échantillons et à ne pas passer au-dessus d'un récipient ouvert en jetant le matériel usagé. Changez de gants en cas de contact avec l'échantillon.

K. Sous certaines conditions, le liquide peut s'écouler du bouchon des tubes s'il vient à être perforé. Consultez la *Procédure de test pour le Tigris DTS System* ou la *Procédure de test pour le Panther Système* pour plus d'informations.

L. Les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep et les échantillons recueillis dans des kits de prélèvements et de transport pour échantillons cervicaux (Cervical Specimen

Collection and Transport, CSCT) Aptima doivent être rejetés si un dispositif de prélèvement est resté dans le tube d'échantillon.

M. Les échantillons cytologiques en milieu liquide SurePath doivent être rejetés si le flacon ne contient de dispositif de prélèvement.

Recommandations concernant les tests

N. Conservez les réactifs aux températures indiquées. Les résultats du test peuvent être affectés par l'utilisation de réactifs mal conservés.

O. Évitez de contaminer les réactifs par des microbes ou des ribonucléases.

P. N'utilisez pas ce kit après la date de péremption.

Q. Veuillez ne pas échanger, mélanger ou combiner les réactifs de test ou les calibrateurs issus de kits portant des numéros de lots différents.

R. Les liquides de test Aptima, le conservateur de liquide système Aptima (Tigris DTS System uniquement) et les réactifs Auto Detect ne font pas partie du lot de référence ; n'importe quel lot peut donc être utilisé.

S. Il est nécessaire de mélanger soigneusement les réactifs du test pour obtenir des résultats précis.

T. Des embouts de pipette munies de filtres hydrophobes doivent être utilisées.

Conditions de conservation et de manipulation des réactifs

Veuillez ne pas utiliser les réactifs au-delà de la date de péremption inscrite sur les flacons. Consultez les informations ci-dessous pour obtenir des instructions de conservation supplémentaires.

A. Les réactifs suivants se conservent entre 2 °C et 8 °C (réfrigération) dès leur réception :

Réactif d'amplification du HPV 16 18/45

Réactif enzymatique du HPV 16 18/45

Réactif-sonde du HPV 16 18/45

Réactif de contrôle interne du HPV 16 18/45

Calibrateurs positifs du HPV 16 18/45 et calibrateurs négatifs du HPV 16 18/45

B. Les réactifs suivants se conservent entre 15 °C et 30 °C (à température ambiante) :

Solution de reconstitution de l'amplification du HPV 16 18/45

Solution de reconstitution enzymatique du HPV 16 18/45

Solution de reconstitution de sonde du HPV 16 18/45

Réactif de capture de cible du HPV 16 18/45

Réactif de sélection du HPV 16 18/45

Solution de lavage

Réactif huileux

Tampon pour solution de désactivation

Réactif Auto Detect 1

Réactif Auto Detect 2

Aptima System Fluid Preservative (Conservateur de liquide système Aptima) (Tigris DTS System uniquement)

C. Après reconstitution, les réactifs suivants restent stables pendant 30 jours lorsqu'ils sont conservés entre 2 °C et 8 °C :

Réactif d'amplification du HPV 16 18/45

Réactif enzymatique du HPV 16 18/45

Réactif-sonde du HPV 16 18/45

D. Le réactif de capture de cible (working Target Capture Reagent, wTCR) est stable pendant 30 jours lorsqu'il est conservé entre 15 °C et 30 °C. Ne pas réfrigérer.

E. Jetez tous les réactifs reconstitués et le wTCR non utilisés après 30 jours ou après la date de péremption du lot de référence, la première échéance prévalant.

F. Les réactifs Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay sont stables et peuvent être conservés pendant 48 heures cumulées quand ils sont intégrés dans le Tigris DTS System.

G. Les réactifs du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay sont stables pendant 72 heures cumulées quand ils sont conservés à bord du Panther System.

H. Le réactif-sonde et le réactif-sonde reconstitué sont photosensibles. Conservez les réactifs à l'abri de la lumière.

I. Ne congelez pas les réactifs.

Collecte et conservation des échantillons

A. Recueil et traitement des échantillons

Échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep

1. À l'aide de dispositifs de recueil de type balai ou brosse cytologique/spatule, recueillez les échantillons cervicaux dans des flacons de test ThinPrep Pap contenant de la solution PreservCyt, conformément aux instructions du fabricant.
2. Avant ou après le traitement avec le ThinPrep 2000 System ou le ThinPrep 3000 System, transférez 1 ml de l'échantillon cytologique en milieu liquide ThinPrep dans un tube de transfert d'échantillons Aptima, conformément à la notice du kit de transfert d'échantillons Aptima.

Échantillons cytologiques en milieu liquide SurePath

1. Prélevez un échantillon cytologique en milieu liquide SurePath conformément aux instructions d'utilisation du test SurePath Pap et/ou du PrepStain System.
2. Transférez l'échantillon cytologique en milieu liquide SurePath dans un tube de transfert d'échantillons Aptima conformément aux instructions de la notice du kit de transfert d'échantillons Aptima.

Échantillons de kit de collecte et de transport Aptima pour échantillon cervical

Recueillez l'échantillon en respectant les instructions d'utilisation du kit CSCT.

B. Transport et conservation avant le test

Échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep

1. Transportez les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep entre 2 °C et 30 °C.
2. Les échantillons doivent être transférés dans un tube de transfert d'échantillons Aptima dans les 105 jours suivant le recueil.

3. Avant le transfert, les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep doivent être conservés entre 2 °C et 30 °C, pendant 30 jours maximum à des températures supérieures à 8 °C.
4. Les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep transférés dans un tube de transfert d'échantillons Aptima peuvent être conservés entre 2 °C et 30 °C pendant 60 jours maximum.
5. Si une durée de conservation supérieure est nécessaire, l'échantillon cytologique en milieu liquide ThinPrep, ou l'échantillon cytologique en milieu liquide ThinPrep dilué dans le tube de transfert d'échantillon, peut être conservé à une température de -20 °C à -70 °C, pendant 24 mois maximum.

Échantillons cytologiques en milieu liquide SurePath

1. Transportez les échantillons cytologiques en milieu liquide SurePath entre 2 °C et 25 °C.
2. Les échantillons doivent être transférés dans un tube de transfert d'échantillons Aptima dans les 7 jours suivant le prélèvement.
3. Avant le transfert, les échantillons cytologiques en milieu liquide SurePath doivent être conservés entre 2 °C et 25 °C.
4. Les échantillons cytologiques en milieu liquide SurePath transférés dans un tube de transfert d'échantillons Aptima peuvent être conservés entre 2 °C et 25 °C pendant 7 jours maximum.
5. Les échantillons SurePath transférés doivent être traités par la solution de transfert Aptima avant d'être testés avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay. Les échantillons traités peuvent être conservés entre 2 °C et 8 °C pendant 17 jours maximum avant d'être testés avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay. Consulter la notice du kit de transfert d'échantillons pour obtenir de plus amples détails.

Échantillons de kit de collecte et de transport Aptima pour échantillon cervical

1. Transportez et conservez les échantillons entre 2 °C et 30 °C pendant 60 jours maximum.
2. Si une durée de conservation supérieure est nécessaire, les échantillons du kit de transport peuvent être conservés de -20 °C à -70 °C, pendant 24 mois maximum.

C. Conservation des échantillons après les tests

1. Les échantillons qui ont été testés doivent être rangés dans un portoir en position verticale.
2. Les tubes d'échantillons doivent être recouverts avec une nouvelle barrière de plastique ou d'aluminium propre.
3. Si certains des échantillons testés doivent être congelés ou envoyés, retirez les bouchons pénétrables et placez de nouveaux bouchons non pénétrables sur les tubes d'échantillons. Si les échantillons doivent être envoyés dans un autre établissement pour y être testés, les températures spécifiées doivent être maintenues. Avant de déboucher des échantillons qui ont déjà été testés et rebouchés, les tubes doivent être centrifugés pendant 5 minutes à 420 FCR (force centrifuge relative) pour faire descendre la totalité du liquide au fond du tube.

Remarque : *Le transport des échantillons doit s'effectuer conformément aux réglementations locales, nationales et internationales applicables en matière de transport.*

Tigris DTS System

Réactifs et matériels fournis

Remarque : Pour obtenir des informations sur les mentions de danger et de mise en garde qui pourraient être associées à ces réactifs, consultez la Safety Data Sheet Library (Bibliothèque des fiches techniques de sécurité) à l'adresse www.hologic.com/sds.

Kit de Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, 100 tests (3 boîtes) n° de réf. 303234

Les calibrateurs peuvent être achetés séparément. Voir les références individuelles des boîtes ci-dessous.

Boîte réfrigérée Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay
(conserver entre 2 °C et 8 °C dès réception)

Symbole	Composant	Quantité
A	**Réactif d'amplification du HPV 16 18/45** *Acides nucléiques non infectieux déshydratés dans une solution tamponnée contenant < 5 % de diluant.*	1 flacon
E	**Réactif enzymatique du HPV 16 18/45** *Transcriptase inverse et polymérase du RNA déshydratées dans une solution tamponnée HEPES contenant < 10 % de réactif diluant.*	1 flacon
P	**Réactif-sonde du HPV 16 18/45** *Sondes DNA (Acide désoxyribonucléique) chimiluminescentes non infectieuses (< 500 ng/flacon) déshydratées dans une solution tamponnée de succinate contenant < 5 % de détergent.*	1 flacon
IC	**Réactif de contrôle interne du HPV 16 18/45** *Transcrit de RNA non infectieux dans une solution tamponnée contenant < 5 % de détergent.*	1 flacon

Boîte à température ambiante Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay
(conserver entre 15 °C et 30 °C dès réception)

Symbole	Composant	Quantité
AR	**Solution de reconstitution de l'amplification du HPV 16 18/45** *Solution aqueuse contenant des conservateurs.*	1 flacon
ER	**Solution de reconstitution enzymatique du HPV 16 18/45** *Solution tamponnée HEPES contenant un surfactant et du glycérol.*	1 flacon
PR	**Solution de reconstitution de sonde du HPV 16 18/45** *Solution tamponnée de succinate contenant < 5 % de détergent.*	1 flacon
S	**Réactif de sélection du HPV 16 18/45** *Solution tamponnée de borate à 600 mM contenant un surfactant.*	1 flacon

Boîte à température ambiante Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay
(conserver entre 15 °C et 30 °C dès réception)

Symbole	Composant	Quantité
TCR	**Réactif de capture de cible du HPV 16 18/45** *Acide nucléique non infectieux dans une solution tamponnée contenant une phase solide (< 0,5 mg/ml).*	1 flacon
	Collets de reconstitution	3
	Fiche des codes à barres de lot de référence	1 fiche

Boîte de calibrateurs Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay (nº de réf. 303235)
(conserver entre 2 °C et 8 °C dès réception)

Symbole	Composant	Quantité
PCAL1	**Calibrateur positif HPV 16 18/45 1** *Transcrits in vitro non infectieux de HPV 18 à 750 copies par ml dans une solution tamponnée contenant < 5 % de détergent*.	5 tubes
PCAL2	**Calibrateur positif HPV 16 18/45 2** *Transcrit in vitro de HPV 16 non infectieux à la concentration de 1000 copies par ml dans une solution tamponnée contenant < 5 % de détergent*.	5 tubes
NCAL	**Calibrateur négatif HPV 16 18/45** *Solution tamponnée contenant < 5 % de détergent.*	5 tubes

Matériel requis mais disponible séparément

Remarque : *Les références du matériel disponible chez Hologic sont indiquées, sauf indication contraire.*

	Nº de référence
Tigris DTS System	105118
Kit pour séries Tigris DTS System	301191
Unités multi-tube (Multi-tube Units, MTU)	*104772-02*
Sac pour embouts MTU usagés	*900907*
Déflecteur de déchets pour MTU	*900931*
Couvre-déchets pour MTU	*105523*
Kit de liquides pour tests Aptima *(Solution de lavage Aptima, tampon pour solution de désactivation Aptima et réactif huileux Aptima)*	302382
Kit Auto Detect Aptima	301048
Kit de conservateur de liquide système Aptima	302380
Embouts, 1000 µl conductifs, détecteur de liquide	10612513 (Tecan)
Kit de transfert d'échantillon Aptima	301154C
Kit de collecte et de transport Aptima pour échantillon cervical	302657
Bouchons pénétrables Aptima	105668
Bouchons non pénétrables de remplacement	103036A
Bouchons de rechange pour coffrets de 100 tests :	
Solutions de reconstitution pour réactif d'amplification et réactif-sonde	*CL0041*
Solution de reconstitution pour réactif enzymatique	*CL0041*
TCR et réactif de sélection	*501604*
Eau de javel (solution d'hypochlorite de sodium à 5 % ou 0,7 M minimum)	—

Eau pour Tigris DTS System *Consultez le Tigris DTS System Operator's Manual (Manuel de l'opérateur du Tigris DTS System) pour les spécifications.*	—
Gants jetables	—
Kit de solution de transfert Aptima (uniquement pour les échantillons SurePath)	303658

Matériel optionnel

	Nº de référence
Optimiseur d'eau de javel pour nettoyage	302101

Procédure de test pour le Tigris DTS System

Remarque : *Consultez le Tigris DTS System Operator's Manual (Manuel de l'opérateur du Tigris DTS System) pour de plus amples informations sur la procédure avec ce système.*

A. Préparation de la zone de travail

Nettoyez les plans de travail sur lesquels les réactifs seront préparés. Nettoyez les plans de travail et les pipeteurs avec une solution d'hypochlorite de sodium dosée de 2,5 % à 3,5 % (0,35 M à 0,5 M). Laissez la solution d'hypochlorite de sodium au contact des plans de travail et des pipeteurs pendant au moins 1 minute avant de rincer à l'eau. Ne laissez pas sécher la solution d'hypochlorite de sodium. Couvrez la surface de la paillasse sur laquelle les réactifs seront préparés avec des protections absorbantes propres, à base en plastique, pour paillasse de laboratoire.

B. Préparation des réactifs d'un nouveau kit

Remarque : *La reconstitution des réactifs doit être effectuée avant d'entreprendre toute tâche sur le Tigris DTS System.*

1. Afin de reconstituer le réactif d'amplification, le réactif enzymatique et le réactif-sonde, combinez les flacons de réactif lyophilisé à la solution de reconstitution. Si les solutions de reconstitution sont réfrigérées, laissez leur température s'équilibrer à température ambiante avant de les utiliser.
   a. Faites correspondre chaque solution de reconstitution avec son réactif lyophilisé.
   b. Vérifiez les numéros de lot sur la fiche de code à barres du lot de référence pour vous assurer que les réactifs sont associés correctement.
   c. Ouvrez le flacon de réactif lyophilisé et insérez fermement l'extrémité à encoche du collet de reconstitution dans l'ouverture du flacon (figure 1, étape 1).
   d. Ouvrez la solution de reconstitution correspondante et posez le bouchon sur une surface de travail propre et couverte.
   e. Tout en tenant le flacon de solution sur la paillasse, insérez fermement l'autre extrémité du collet de reconstitution dans l'ouverture du flacon (figure 1, étape 2).
   f. Retournez délicatement l'assemblage de flacons. Laissez la solution s'écouler depuis le flacon dans le flacon en verre (figure 1, étape 3).
   g. Faites tournoyer en douceur la solution dans le flacon pour bien la mélanger. Évitez de faire de la mousse en faisant tournoyer le flacon (figure 1, étape 4).
   h. Attendez que le réactif lyophilisé se dissolve, puis retournez à nouveau les flacons assemblés, en les inclinant à un angle de 45° pour minimiser la formation de mousse (figure 1, étape 5). Laissez la totalité du liquide retourner dans le flacon en plastique.

i. Retirez le collet de reconstitution et le flacon (figure 1, étape 6).

j. Rebouchez le flacon en plastique. Enregistrez les initiales de l'opérateur ainsi que la date de reconstitution sur l'étiquette (figure 1, étape 7).

k. Jetez le collet de reconstitution et le flacon (figure 1, étape 8).

Avertissement : *Évitez de faire de la mousse en reconstituant les réactifs. La mousse interfère avec le détecteur de niveau du Tigris DTS System.*

Remarque : *Mélangez bien les réactifs-sonde, d'amplification, enzymatiques et de sélection en les retournant en douceur avant de les charger sur le système. Évitez la formation de mousse pendant le retournement des réactifs.*

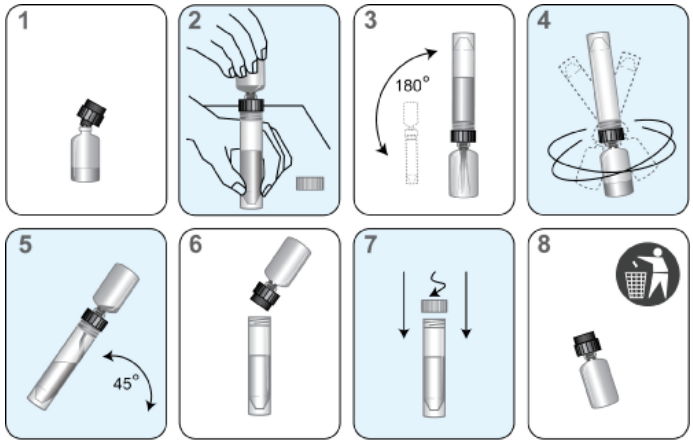

Figure 1. Processus de reconstitution du Tigris DTS System

2. Préparation du wTCR :
   a. Faites correspondre les flacons appropriés de TCR et de IC.
   b. Vérifiez les numéros de lot des réactifs sur la fiche des codes à barres du lot de référence pour vous assurer que les réactifs appropriés sont associés.
   c. Ouvrez le flacon de TCR et posez le bouchon sur une surface de travail propre et couverte.
   d. Ouvrez le flacon de IC et versez la totalité du contenu dans le flacon de TCR. Il est normal qu'une petite quantité de liquide reste dans le flacon de IC.
   e. Rebouchez le flacon de TCR et faites tournoyer délicatement la solution pour mélanger le contenu. Évitez de faire de la mousse pendant cette étape.
   f. Notez les initiales de l'opérateur ainsi que la date du jour sur l'étiquette.
   g. Jetez le flacon de IC et son bouchon.
   h. Un précipité peut se former dans le wTCR et produire des résultats non valides dus à des erreurs de vérifications du volume. Il est possible de dissoudre le précipité en chauffant le wTCR entre 42 °C et 60 °C jusqu'à 90 minutes maximum. Laissez le wTCR parvenir à température ambiante avant l'emploi. Ne l'utilisez pas tant que le précipité n'a pas disparu.
3. Préparation du réactif de sélection
   a. Vérifiez le numéro de lot du réactif sur la fiche des codes à barres du lot de référence pour vous assurer qu'il appartient au kit.
   b. Si le réactif de sélection contient un précipité, chauffez-le à 60 °C ± 1 °C pendant 45 minutes maximum pour faciliter la dissolution du précipité. Mélangez délicatement le flacon toutes les 5 à 10 minutes. Laissez le réactif de sélection

parvenir à température ambiante avant l'emploi. Ne l'utilisez pas tant que le précipité ou la turbidité n'ont pas disparu.

Remarque : *Mélangez bien les réactifs en les retournant doucement avant de les charger dans le système. Évitez la formation de mousse pendant le retournement des réactifs.*

C. Préparation des réactifs antérieurement reconstitués

1. Les réactifs-sonde, d'amplification et enzymatiques précédemment reconstitués doivent parvenir à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) avant le début du test.
2. Si le réactif-sonde reconstitué contient un précipité qui ne se dissout pas à température ambiante, chauffez-le à 60 °C maximum pendant 1 à 2 minutes. Ne l'utilisez pas tant que le précipité ou la turbidité n'ont pas disparu.
3. Si le wTCR contient un précipité, chauffez-le à une température entre 42 °C et 60 °C pendant 90 minutes maximum. Laissez le wTCR parvenir à température ambiante avant l'emploi. Ne l'utilisez pas tant que le précipité n'a pas disparu.
4. Si le réactif de sélection contient un précipité, chauffez-le à 60 °C ± 1 °C pendant 45 minutes maximum pour faciliter la dissolution du précipité. Mélangez délicatement le flacon toutes les 5 à 10 minutes. Laissez le réactif de sélection parvenir à température ambiante avant l'emploi. Ne l'utilisez pas tant que le précipité ou la turbidité n'ont pas disparu.
5. Mélangez bien chaque réactif en le retournant doucement avant de le charger dans le système. Évitez la formation de mousse pendant le retournement des réactifs.
6. N'ajoutez pas davantage de réactif les aux flacons de réactif. Le Tigris DTS System détecte et rejette les flacons dans lesquels plus de réactif a été ajouté.

D. Manipulation des échantillons

1. Laissez les échantillons (calibrateurs et prélèvements) parvenir à température ambiante avant de les traiter.
2. **Ne mélangez pas les échantillons au vortex.**
3. Vérifiez les tubes d'échantillons avant de les charger dans les portoirs. Si un tube d'échantillon contient des bulles ou un volume inférieur à celui généralement observé, centrifugez-le pendant 5 minutes à 420 FCR pour vous assurez qu'il ne reste pas de liquide dans le bouchon.

Remarque : *Le non-respect de l'étape 3 peut entraîner un écoulement de liquide par le bouchon du tube d'échantillon.*

E. Préparation du système

Configurez le système et la liste de travail selon les instructions du *Tigris DTS System Operator's Manual* (Manuel de l'opérateur du Tigris DTS System) et la section *Remarques concernant la procédure* ci-dessous.

Remarques concernant la procédure

A. Calibrateurs

1. Chaque liste de travail doit contenir 2 réplicats du calibrateur négatif et de chaque calibrateur positif. Pour utiliser correctement le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay Software, le calibrateur négatif doit se trouver dans la première position du tube du premier portoir de la liste de travail, le calibrateur positif 1 dans la deuxième position du tube du premier portoir de la liste de travail et le calibrateur positif 2 dans la troisième position du tube du premier portoir de la liste de travail.
2. Toute tentative de pipeter plus de deux réplicats d'un tube de calibrateur peut entraîner des erreurs d'insuffisance du volume.

3. Les calibrateurs doivent être utilisés avec le lot de référence des réactifs correspondant. L'opérateur doit s'assurer que le lot approprié de calibrateurs est utilisé avec le lot de référence de réactifs du kit qui lui correspond, tel qu'indiqué sur la fiche des codes à barres du lot de référence. Le numéro de lot approprié doit être référencé lors d'une commande de calibrateurs supplémentaires.

B. Température

La température ambiante est définie comme se situant entre 15 °C et 30 °C.

C. Poudre de gant

Comme avec tout système de réactif, l'excès de poudre sur certains gants peut entraîner la contamination des tubes ouverts. Il est recommandé d'utiliser des gants sans poudre.

Panther Système

Réactifs et matériels fournis

Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, 100 tests (3 boîtes) n° de réf. 303236

Les calibrateurs peuvent être achetés séparément. Consultez le numéro de référence individuel de la boîte ci-dessous.

Boîte réfrigérée Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay
(conserver entre 2 °C et 8 °C dès réception)

Symbole	Composant	Quantité
A	**Réactif d'amplification du HPV 16 18/45** *Acides nucléiques non infectieux déshydratés dans une solution tamponnée contenant < 5 % de diluant.*	1 flacon
E	**Réactif enzymatique du HPV 16 18/45** *Transcriptase inverse et RNA polymérase déshydratées dans une solution tamponnée HEPES contenant < 10 % de diluant.*	1 flacon
P	**Réactif-sonde du HPV 16 18/45** *Sondes DNA (Acide désoxyribonucléique) chimiluminescentes non infectieuses (< 500 ng/flacon) déshydratées dans une solution tamponnée de succinate contenant < 5 % de détergent.*	1 flacon
IC	**Réactif de contrôle interne du HPV 16 18/45** *Transcrit de RNA non infectieux dans une solution tamponnée contenant < 5 % de détergent.*	1 flacon

Boîte à température ambiante Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay
(conserver entre 15 °C et 30 °C dès réception)

Symbole	Composant	Quantité
AR	**Solution de reconstitution de l'amplification du HPV 16 18/45** *Solution aqueuse contenant des conservateurs.*	1 flacon
ER	**Solution de reconstitution enzymatique du HPV 16 18/45** *Solution tamponnée HEPES contenant un surfactant et du glycérol.*	1 flacon
PR	**Solution de reconstitution de sonde du HPV 16 18/45** *Solution tamponnée de succinate contenant < 5 % de détergent.*	1 flacon
S	**Réactif de sélection du HPV 16 18/45** *Solution tamponnée de borate à 600 mM contenant un surfactant.*	1 flacon
TCR	**Réactif de capture de cible du HPV 16 18/45** *Acide nucléique non infectieux dans une solution tamponnée contenant une phase solide (< 0,5 mg/ml).*	1 flacon
	Collets de reconstitution	3
	Fiche des codes-barres de lot de référence	1 fiche

Boîte de calibrateurs Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay (n° de réf. 303235) (conserver entre 2 °C et 8 °C dès réception)

Symbole	Composant	Quantité
PCAL1	**Calibrateur positif 1 HPV 16 18/45** *Transcrit in vitro de HPV 18 non infectieux à 750 copies par ml dans une solution tamponnée contenant < 5 % de détergent.*	5 tubes
PCAL2	**Calibrateur positif 2 HPV 16 18/45** *Transcrit in vitro de HPV 16 non infectieux à 1000 copies par ml dans une solution tamponnée contenant < 5 % de détergent.*	5 tubes
NCAL	**Calibrateur négatif HPV 16 18/45** *Solution tamponnée contenant < 5 % de détergent.*	5 tubes

Matériel requis mais disponible séparément

Remarque : *Les références du matériel disponible chez Hologic sont indiquées, sauf indication contraire.*

	Nº de référence
Panther Système	303095
Kit pour séries Panther	303096
Kit de liquides pour test Aptima *(Solution de lavage Aptima, tampon pour solution de désactivation Aptima et réactif huileux Aptima)*	*303014*
Kit Auto Detect Aptima	*303013*
Unités multi-tube (Multi-Tube Units, MTU)	*104772-02*
Kit de sacs pour déchets Panther	*902731*
Couvre-déchets Panther	*902714*
Embouts, 1000 µl conductifs, détecteur de liquide	10612513 (Tecan)
Kit de transfert d'échantillons Aptima	301154C
Kit de collecte et de transport Aptima pour échantillon cervical	302657
Bouchons pénétrables Aptima	105668
Bouchons non pénétrables de remplacement	103036A
Bouchons de rechange pour coffrets de 100 tests :	
Solutions de reconstitution pour réactif d'amplification et réactif-sonde	*CL0041*
Solution de reconstitution pour réactif enzymatique	*CL0041*
TCR et réactif de sélection	*501604*
Eau de javel (solution d'hypochlorite de sodium à 5 % ou 0,7 M minimum)	—
Gants jetables	—
Kit de solution de transfert Aptima (uniquement pour les échantillons SurePath)	303658

Matériel optionnel

	Nº de référence
Optimiseur d'eau de javel pour nettoyage	302101

Procédure de test pour le Panther Système

Remarque : *Consultez le Panther System Operator's Manual (manuel de l'opérateur du Panther Système) pour de plus amples informations sur la procédure du Panther Système.*

A. Préparation de la zone de travail

Nettoyez les plans de travail sur lesquels les réactifs et les échantillons seront préparés. Essuyez les plans de travail avec une solution d'hypochlorite de sodium de 2,5 % à 3,5 % (0,35 M à 0,5 M). Laissez la solution d'hypochlorite de sodium au contact des surfaces pendant au moins 1 minute, puis rincez à l'eau. Ne laissez pas sécher la solution d'hypochlorite de sodium. Couvrez la surface de la paillasse sur laquelle les réactifs et les échantillons seront préparés avec des protections de laboratoire absorbantes propres avec envers plastifié.

B. Préparation des réactifs d'un nouveau kit

Remarque : *La reconstitution des réactifs doit être effectuée avant d'entreprendre toute tâche sur le Panther Système.*

1. Afin de reconstituer le réactif d'amplification, le réactif enzymatique et le réactif-sonde, combinez les flacons de réactif lyophilisé à la solution de reconstitution. Si les solutions de reconstitution sont réfrigérées, laissez leur température s'équilibrer à température ambiante avant de les utiliser.
    a. Faites correspondre chaque solution de reconstitution avec son réactif lyophilisé. Vérifiez que la solution de reconstitution et le réactif ont des étiquettes de couleur correspondantes avant de mettre en place le collet de reconstitution.
    b. Vérifiez les numéros de lot sur la fiche de code-barres du lot de référence pour vous assurer que les réactifs sont associés correctement.
    c. Ouvrez le flacon de réactif lyophilisé et insérez fermement l'extrémité du collet de reconstitution présentant une encoche dans l'ouverture du flacon (figure 2, étape 1).
    d. Ouvrez la solution de reconstitution correspondante et posez le bouchon sur une surface de travail propre et couverte.
    e. Tout en tenant le flacon de solution sur la paillasse, insérez fermement l'autre extrémité du collet de reconstitution dans le flacon (figure 2, étape 2).
    f. Retournez délicatement l'assemblage de flacons. Laissez la solution s'écouler depuis le flacon dans le flacon en verre (figure 2, étape 3).
    g. Faites tournoyer en douceur la solution dans le flacon pour bien la mélanger. Évitez de faire de la mousse lorsque vous tournez le flacon (figure 2, étape 4).
    h. Attendez que le réactif lyophilisé se dissolve, puis retournez à nouveau l'assemblage de flacons en l'inclinant à un angle de 45° pour minimiser la formation de mousse (figure 2, étape 5). Laissez la totalité du liquide retourner dans le flacon en plastique.
    i. Retirez le collet de reconstitution et le flacon en verre (figure 2, étape 6).
    j. Rebouchez le flacon en plastique. Notez les initiales de l'opérateur ainsi que la date de reconstitution sur l'étiquette (figure 2, étape 7).
    k. Jetez le collet de reconstitution et le flacon (figure 2, étape 8).

Avertissement : *Évitez de faire de la mousse en reconstituant les réactifs. La mousse interfère avec le détecteur de niveau du Panther Système.*

Remarque : *Mélangez bien les réactifs-sonde, d'amplification, enzymatiques et de sélection en les retournant en douceur avant de les charger sur le système. Évitez la formation de mousse pendant le retournement des réactifs.*

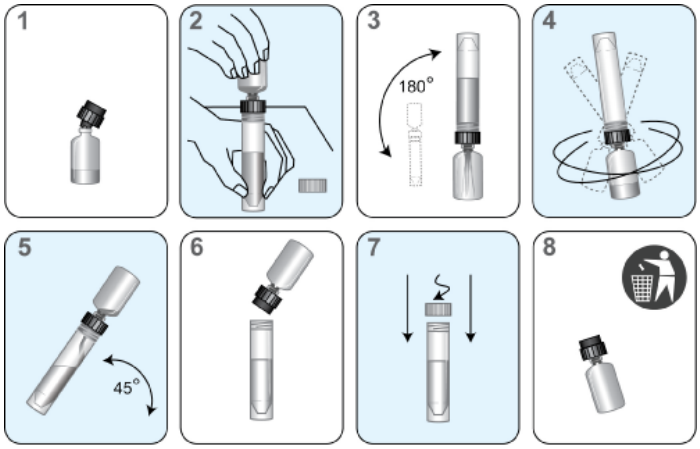

Figure 2. Processus de reconstitution du Panther Système

2. Préparation de la solution de réactif de capture de cible (working Target Capture Reagent, wTCR) :
   a. Faites correspondre les flacons appropriés de TCR et de IC.
   b. Vérifiez les numéros de lot des réactifs sur la fiche de code-barres du lot de référence pour vous assurer que les réactifs appropriés du kit se correspondent.
   c. Ouvrez le flacon de TCR et posez le bouchon sur une surface de travail propre et couverte.
   d. Ouvrez le flacon de IC et versez la totalité du contenu dans le flacon de TCR. Il est normal qu'une petite quantité de liquide reste dans le flacon de IC.
   e. Rebouchez le flacon de TCR et faites tournoyer délicatement la solution pour mélanger le contenu. Évitez de faire de la mousse pendant cette étape.
   f. Notez les initiales de l'opérateur ainsi que la date du jour sur l'étiquette.
   g. Jetez le flacon de IC et son bouchon.
   h. Un précipité peut se former dans le wTCR et produire des résultats non valides dus à des erreurs de vérifications du volume. Il est possible de dissoudre le précipité en chauffant le wTCR entre 42 °C et 60 °C jusqu'à 90 minutes maximum. Laissez le wTCR parvenir à température ambiante avant l'emploi. Ne l'utilisez pas tant que le précipité n'a pas disparu.
3. Préparation du réactif de sélection
   a. Vérifiez le numéro de lot du réactif sur la fiche des codes-barres du lot de référence pour vous assurer qu'il appartient au kit.
   b. Si le réactif de sélection contient un précipité, chauffez-le à 60 °C ± 1 °C pendant 45 minutes maximum pour faciliter la dissolution du précipité. Mélangez délicatement le flacon toutes les 5 à 10 minutes. Laissez le réactif de sélection parvenir à température ambiante avant l'emploi. Ne l'utilisez pas tant que le précipité ou la turbidité n'ont pas disparu.

Remarque : *Mélangez bien les réactifs en les retournant doucement avant de les charger dans le système. Évitez la formation de mousse pendant le retournement des réactifs.*

C. Préparation des réactifs antérieurement reconstitués

1. Les réactifs-sonde, d'amplification et enzymatiques précédemment reconstitués doivent parvenir à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) avant le début du test.

2. Si le réactif-sonde reconstitué contient un précipité qui ne se dissout pas à température ambiante, chauffez-le à 60 °C maximum pendant 1 à 2 minutes. Ne l'utilisez pas tant que le précipité ou la turbidité n'ont pas disparu.
3. Si le wTCR contient un précipité, chauffez-le à une température entre 42 °C et 60 °C pendant 90 minutes maximum. Laissez le wTCR parvenir à température ambiante avant l'emploi. Ne l'utilisez pas tant que le précipité n'a pas disparu.
4. Si le réactif de sélection contient un précipité, chauffez-le à 60 °C ± 1 °C pendant 45 minutes maximum pour faciliter la dissolution du précipité. Mélangez délicatement le flacon toutes les 5 à 10 minutes. Laissez le réactif de sélection parvenir à température ambiante avant l'emploi. Ne l'utilisez pas tant que le précipité ou la turbidité n'ont pas disparu.
5. Mélangez bien chaque réactif en le retournant doucement avant de le charger dans le système. Évitez la formation de mousse pendant le retournement des réactifs.
6. Ne pas remplir à nouveau les flacons de réactif. Le Panther Système reconnaît et rejette les flacons qui ont été remplis à nouveau.

D. Manipulation des échantillons

1. Laissez les échantillons (calibrateurs, échantillons et tout échantillon externe de contrôle de qualité fourni par l'utilisateur) parvenir à température ambiante avant de les traiter.
2. **Ne mélangez pas les échantillons au vortex.**
3. Inspectez les tubes d'échantillon avant de les charger dans le portoir. Si un tube d'échantillon présente des bulles ou un volume inférieur à celui généralement observé, centrifugez le tube pendant 5 minutes à 420 FCR pour vous assurer qu'il n'y a pas de liquide dans le bouchon.

Remarque : *Le non-respect de l'étape 3 peut entraîner un écoulement de liquide depuis le bouchon du tube d'échantillon.*

E. Préparation du système

Configurez le système conformément aux instructions du *Panther System Operator's Manual* (Manuel de l'opérateur du Panther Système) et à la section *Remarques concernant la procédure* ci-dessous. Vérifiez que des portoirs de réactifs et des adaptateurs TCR de taille appropriée sont utilisés.

Remarques concernant la procédure

A. Calibrateurs

1. Pour travailler correctement avec le logiciel du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay sur le Panther Système, deux réplicats du calibrateur négatif et de chaque calibrateur positif sont nécessaires. Un tube de chaque calibrateur peut être chargé dans une quelconque position de portoir d'une quelconque rangée du compartiment des échantillons du Panther Système. Le pipetage des échantillons commence quand l'une des deux conditions suivantes est satisfaite :
   a. Un calibrateur positif et un calibrateur négatif sont en cours de traitement par le Panther Système.
   b. Des résultats valides pour les calibrateurs sont enregistrés dans le Panther Système.
2. Une fois que les tubes de calibrateur ont été pipetés et qu'ils sont en cours de traitement pour un kit de réactifs spécifique, il est possible de traiter les échantillons avec le kit de réactifs du test associé pendant 24 heures maximum, sauf si :
   a. Les calibrateurs sont non valides.

b. Le kit de réactifs du test associé est retiré du Panther Système.

c. Le kit de réactifs du test associé a dépassé ses limites de stabilité.

3. Toute tentative de pipeter plus de deux réplicats d'un tube de calibrateur peut entraîner des erreurs d'insuffisance de volume.

B. Température

La température ambiante est définie comme se situant entre 15 °C et 30 °C.

C. Poudre de gant

Comme avec tout système de réactif, l'excès de poudre sur certains gants peut entraîner la contamination des tubes ouverts. Il est recommandé d'utiliser des gants sans poudre.

Procédures de contrôle de qualité

A. Critères de validité de la série

Le logiciel détermine automatiquement la validité de la série. Le logiciel invalidera une série si l'une des conditions suivantes se produit :

- Plus d'un réplicat non valide du calibrateur négatif.
- Plus d'un réplicat non valide du calibrateur positif 1.
- Plus d'un réplicat non valide du calibrateur positif 2.
- Plus de 1 réplicat non valide sur les 6 réplicats de calibrateur combinés.

Une série peut être invalidée par un opérateur si des difficultés techniques, de l'opérateur ou de l'appareil sont observées et documentées pendant la réalisation du test.

Une série non valide doit être répétée. Les séries avortées doivent être répétées.

B. Critères d'acceptation des calibrateurs

Le tableau ci-dessous définit les critères RLU des réplicats des calibrateurs négatif et positif.

	Tigris DTS System	Panther System
Calibrateur négatif		
RLU 18/45	*≥ 0 et ≤ 60 000 RLU*	*≥ 0 et ≤ 60 000 RLU*
RLU IC/16	*≥ 75 000 et ≤ 300 000 RLU*	*≥ 75 000 et ≤ 300 000 RLU*
Calibrateur positif 1		
RLU 18/45	*≥ 850 000 et ≤ 2 200 000 RLU*	*≥ 800 000 et ≤ 2 200 000 RLU*
RLU IC/16	*≤ 475 000 RLU*	*≤ 475 000 RLU*
Calibrateur positif 2		
RLU 18/45	*≤ 115 000 RLU*	*≤ 115 000 RLU*
RLU IC/16	*≥ 625 000 et ≤ 4 000 000 RLU*	*≥ 625 000 et ≤ 4 000 000 RLU*

C. Seuil IC

Le seuil IC est déterminé par le signal d'analyte du IC/16 produit par les réplicats valides du calibrateur négatif.

Seuil IC = *0,5 x [moyenne RLU du IC/16 des réplicats valides du calibrateur négatif]*

D. Seuil de l'analyte 16

Le seuil d'analyte pour le HPV 16 est déterminé par le signal RLU du IC/16 produit par les réplicats valides du calibrateur négatif et les réplicats valides du calibrateur positif 2.

Seuil de l'analyte 16 = *2 x [moyenne RLU du IC/16 des réplicats valides du calibrateur négatif] + 0,1 x [moyenne RLU du IC/16 des réplicats valides du calibrateur positif 2]*

E. Seuil de l'analyte 18/45

Le seuil d'analyte pour le HPV 18/45 est déterminé par le signal RLU du HPV 18/45 produit par les réplicats valides du calibrateur négatif et les réplicats valides du calibrateur positif 1.

Seuil de l'analyte 18/45 = *1 x [moyenne RLU du HPV 18/45 des réplicats valides du calibrateur négatif] + 0,18 x [moyenne RLU du HPV 18/45 des réplicats valides du calibrateur positif 1]*

Interprétation des tests

Les résultats des tests sont automatiquement déterminés par le logiciel de test. Un résultat de test peut être négatif pour le HPV 16 et le HPV 18/45, négatif pour le HPV 16 et positif pour le HPV 18/45, positif pour le HPV 16 et négatif pour le HPV 18/45, positif pour le HPV 16 et le HPV 18/45 ou non valide, suivant les valeurs RLU du IC et les ratios S/CO, tel que décrit dans le tableau ci-dessous. Un résultat de test peut aussi ne pas être valide pour d'autres paramètres (forme anormale de la courbe) qui se situent en dehors des seuils normalement prévus. Les résultats non valides d'un test doivent être répétés.

Les échantillons recueillis dans le kit CSCT peuvent être dilués afin de contrecarrer l'influence de substances potentiellement inhibitrices. Diluez 1 volume de l'échantillon non valide dans 8 volumes de milieu pour transport d'échantillon (il s'agit de la solution dans les tubes du kit CSCT) ; c'est-à-dire 560 µl d'échantillon dans un nouveau tube du kit CSCT, contenant 4,5 ml de milieu pour transport d'échantillon. Retournez doucement l'échantillon dilué pour le mélanger ; évitez de former de la mousse. Testez l'échantillon dilué selon la procédure de test standard.

Remarque : *Ne diluez pas un échantillon dilué non valide. Si un échantillon dilué donne un résultat non valide, il convient alors d'obtenir un nouvel échantillon auprès de la patiente.*

Résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay	**Critères**
Négatif - 16 **Négatif - 18/45**	*RLU du IC du HPV 16 ≥ seuil IC et* *S/CO du HPV 16 < 1,00 et* *S/CO du HPV 18/45 < 1,00*
Négatif - 16 **Positif - 18/45**	*S/CO du HPV 16 < 1,00 et* *S/CO du HPV 18/45 ≥ 1,00 et* *RLU du HPV 18/45 ≤ 3 000 000*
Positif - 16 **Négatif - 18/45**	*S/CO du HPV 16 ≥ 1,00 et* *RLU du IC du HPV 16 ≤ 4 000 000 et* *S/CO DU HPV 18/45 < 1,00*
Positif - 16 **Positif - 18/45**	*S/CO du HPV 16 ≥ 1,00 et* *RLU du IC du HPV 16 ≤ 4 000 000 et* *S/CO du HPV 18/45 ≥ 1,00 et* *RLU du HPV 18/45 ≤ 3 000 000*
Non valide	*S/CO du HPV 16 < 1,00 et* *S/CO du HPV 18/45 < 1,00 et* *RLU du IC du HPV 16 < seuil IC* *ou* *RLU du IC du HPV 16 > 4 000 000* *ou* *RLU du HPV 18/45 > 3 000 000*

Limites

A. Les types d'échantillons autres que ceux qui sont identifiés dans l'usage prévu n'ont pas été évalués.

B. La performance du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay n'a pas été évaluée chez les personnes vaccinées contre le HPV.

C. Le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay n'a pas été évalué dans les cas d'abus sexuel soupçonné.

D. La prévalence de l'infection au HPV dans une population donnée peut affecter la performance. Les valeurs prédictives positives diminuent quand la population testée a un taux de prévalence bas ou que les individus n'ont pas de risque d'infection.

E. Les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep contenant moins de 1 ml après la préparation de la lame du test ThinPrep Pap sont considérés comme inadéquats pour le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay.

F. Les résultats du test peuvent être affectés par un recueil, une conservation ou un traitement incorrects de l'échantillon.

G. Le contrôle interne vérifie les étapes de capture de cible, d'amplification et de détection du test. Il n'est pas destiné à contrôler l'adéquation des échantillons cervicaux.

H. Un résultat négatif du test Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay n'exclut pas la possibilité d'anomalies cytologiques ou la présence, sous-jacente ou future, de CIN2, CIN3 ou d'un cancer.

I. Le test Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay fournit des résultats qualitatifs. Il n'est donc pas possible d'établir une corrélation entre la magnitude d'un signal de test positif et l'expression du taux de mRNA (Messager RNA) dans un échantillon.

J. La détection du mRNA (Messager RNA) du HPV à haut risque (type 16, 18 et 45) dépend du nombre de copies présentes dans l'échantillon et peut être affectée par les méthodes de recueil de l'échantillon, les facteurs liés au patient, le stade de l'infection et la présence de substances interférentes.

K. Une infection au HPV ne constitue pas un indicateur de lésions cytologiques HSIL ou de lésions CIN de haut grade sous-jacentes, pas plus qu'elle ne suppose le développement de lésions CIN2, CIN3 ou d'un cancer. La plupart des femmes infectées par un ou plusieurs types de HPV à haut risque ne développent pas de lésions CIN2, CIN3 ou un cancer.

L. Les substances suivantes sont susceptibles d'interférer avec les performances du test si elles sont présentes à des concentrations supérieures à celles spécifiées : lubrifiants vaginaux (contenant du Polyquaternium 15) à 1 % p/v, crème antifongique (contenant du tioconazole) à 0,03 % p/v, mucus à 0,3 % p/v, hormones intravaginales (contenant de la progestérone) à 1 % p/v, Trichomonas vaginalis à 3×10^4 cellules/ml.

M. Des concentrations élevées de HPV 45 peuvent diminuer la capacité du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay à détecter la présence du HPV 16 à des faibles niveaux.

N. Les effets d'autres variables potentielles, telles que les décharges vaginales, l'utilisation de tampons, etc., et les variables de collecte d'échantillons n'ont pas été évalués.

O. L'emploi de ce dispositif peut être limité au personnel formé à l'utilisation du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay.

P. La contamination croisée des échantillons peut entraîner des faux positifs. Le taux de contamination de transfert du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay sur le Tigris DTS System et le Panther Système a été estimé dans des études non cliniques à 0,35 % et à 0,19 %, respectivement.

Q. L'interprétation des résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay doit être effectuée en relation avec les autres données cliniques et de laboratoire dont dispose le clinicien.

Résultats escomptés avec le Tigris DTS System : prévalence du mRNA (Messager RNA) du HPV à haut risque

La prévalence de l'infection par le HPV à haut risque varie considérablement et est influencée par plusieurs facteurs, dont le plus important est l'âge.[19,20] De nombreuses études ont analysé la prévalence des HPV en s'appuyant sur la détection du DNA (Acide désoxyribonucléique) du HPV ; cependant, peu d'études évaluent la prévalence en s'appuyant sur la détection des mRNA (Messager RNA) oncogènes du HPV. Des femmes provenant de divers sites cliniques (n = 18), représentant une vaste distribution géographique et une population variée (10 États au sein des États-Unis) ont été inclues dans une étude clinique prospective nommée essai CLEAR, afin d'évaluer le test Aptima HPV assay, qui détecte 14 types de HPV à haut risque.[21] Les échantillons des femmes inclues dans l'essai CLEAR disposant de résultats de Aptima HPV assay positifs ont été évaluées avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay dans une étude clinique séparée. La prévalence du HPV 16, 18 et 45 ainsi que des 11 types restants du HPV à haut risque observés dans l'étude clinique s'est fondée sur les résultats des tests menés avec le Aptima HPV assay et le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et a été classée de manière globale, par groupe d'âge et par site de test. Les résultats sont indiqués dans le tableau 1 pour les populations avec des atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance, ASC-US) et les populations négatives aux lésions intra-épithéliales ou malignes (NLIM).

Tableau 1 : Prévalence du mRNA (Messager RNA) du HPV à haut risque dans les populations par groupe d'âge, site de test et combination de la totalité des facteurs

	Taux de positivité en % (x/n)							
	Population ASC-US (≥ 21 ans)				Population NLIM (≥ 30 ans)			
	Pos. HPV 16	Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et 18/45	Pos. 11 autres HPV de HR*	Pos. HPV 16	Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et 18/45	Pos. 11 autres HPV de HR*
Tous	7,8 (71/912)	5,2 (47/912)	0,3 (3/912)	25,5 (233/912)	0,4 (47/10 846)	0,4 (47/10 846)	0 (0/10 846)	3,9 (421/10 846)
Groupe d'âge (en années)								
21 à 29	13,2 (51/386)	4,9 (19/386)	0,5 (2/386)	38,3 (148/386)	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
30 à 39	5,4 (14/257)	7,0 (18/257)	0,4 (1/257)	21,8 (56/257)	0,7 (30/4188)	0,6 (27/4188)	0 (0/4188)	5,3 (221/4188)
≥ 40	2,2 (6/269)	3,7 (10/269)	0 (0/269)	10,8 (29/269)	0,3 (17/6658)	0,3 (20/6658)	0 (0/6658)	3,0 (200/6658)
Site de test								
1	9,0 (27/301)	4,3 (13/301)	0,7 (2/301)	24,9 (75/301)	0,4 (13/3666)	0,5 (18/3666)	0 (0/3666)	3,8 (141/3666)
2	7,4 (23/310)	6,1 (19/310)	0 (0/310)	26,5 (82/310)	0,5 (18/3671)	0,5 (17/3671)	0 (0/3671)	3,7 (136/3671)
3	7,0 (21/301)	5,0 (15/301)	0,3 (1/301)	25,2 (76/301)	0,5 (16/3509)	0,3 (12/3509)	0 (0/3509)	4,1 (144/3509)

S.O. = sans objet, HR = haut risque, Pos. = positif
* Types de HPV 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68

Performances du test avec le Tigris DTS System

Conception de l'étude clinique portant sur le Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay avec les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep

Le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay a été évalué à l'aide d'échantillons Pap de suivi recueillis sur des femmes ayant donné leur consentement pendant l'étude clinique américaine multicentrique prospective nommée essai CLEAR. L'essai CLEAR a été mené pour déterminer la performance clinique du Aptima HPV assay dans la détection des néoplasies intra-épithéliales cervicales de grade 2 ou de maladies cervicales plus graves (≥ CIN2). Les femmes ont été inclues soit dans l'étude ASC-US, soit dans l'étude NLIM, d'après leurs résultats cytologiques de suivi en milieu liquide ThinPrep issus du dépistage de routine du cancer du col de l'utérus. La population de l'étude ASC-US comprenait des femmes de 21 ans et plus, avec des résultats cytologiques ASC-US, et la population de l'étude NLIM incluait des femmes de 30 ans ou plus avec des résultats cytologiques NLIM.

Des femmes issues de 18 sites cliniques, principalement des cliniques d'obstétrique/gynécologie, reflétant une vaste distribution géographique et une population diverse, ont subi des analyses. Au cours de l'essai CLEAR, les échantillons Pap de suivi résiduels ont été testés à la fois avec le Aptima HPV assay et avec un test DNA HPV disponible dans le commerce. Dans l'essai clinique du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, les échantillons provenant des échantillons Pap de suivi résiduels ont été testés avec Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay.

Les femmes de l'étude ASC-US ont toutes été orientées vers une colposcopie, quels qu'aient été les résultats de leur Aptima HPV assay ou du test DNA HPV disponible dans le commerce. Un curetage endocervical (CEC) et des biopsies cervicales à l'emporte-pièce (1 biopsie de chacun des 4 quadrants) ont été réalisées. En cas de lésion visible, une biopsie à l'emporte-pièce a été réalisée (méthode dirigée ; 1 biopsie par lésion) et les quadrants exempts de lésion visible ont été biopsiés à la jonction pavimento-cylindrique (méthode aléatoire).

Dans l'étude NLIM, les femmes dont les résultats se sont révélés positifs avec le Aptima HPV assay et/ou le test DNA HPV disponible dans le commerce, ainsi que les femmes sélectionnées au hasard et dont les résultats ont été négatifs avec les deux tests, ont été orientées vers une colposcopie pour l'évaluation initiale. Une biopsie CEC a été réalisée sur chacune des femmes ayant subi une colposcopie. Des biopsies à l'emporte-pièce ont été réalisées uniquement sur les lésions visibles (méthode dirigée ; 1 biopsie par lésion). Dans l'étude NLIM, le suivi des femmes ne présentant pas de lésions ≥ CIN2 au début de l'étude est en cours depuis 3 ans par le biais d'examens cytologiques annuels. Les femmes révélant des résultats cytologiques ASC-US ou plus graves pendant la période de suivi sont orientées vers une colposcopie basée sur la même procédure de biopsie que celle de l'évaluation initiale.

Le statut pathologique a été déterminé à partir d'un panel d'examen histologique consensuel, fondé sur l'accord d'au moins 2 pathologistes experts. Le statut cytologique et HPV des femmes était inconnu des pathologistes experts et aucun ne connaissait les diagnostics histologiques réalisés par l'autre. Les chercheurs, les cliniciens ainsi que les femmes n'ont pas eu connaissance des résultats du Aptima HPV assay et du test DNA HPV disponible dans le commerce jusqu'à la réalisation de la colposcopie, afin d'éviter les biais.

Pour valider l'usage prévu du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, soit un test à mener automatiquement suite à un résultat positif du Aptima HPV assay, les échantillons Pap de suivi résiduels provenant de la totalité des femmes évaluables de l'étude ASC-US et de l'étude NLIM ayant des résultats positifs avec le Aptima HPV assay ont été admis pour être testés avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay. La performance clinique du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay a été évaluée pour la détection des ≥ CIN2 et des néoplasies cervicales intra-épithéliales de grade 3 ou pour des maladies cervicales plus graves (≥ CIN3).

Population ASC-US ≥ 21 ans : performance clinique du Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay avec les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep

Au total, l'étude a inclus 400 femmes évaluables de 21 ans ou plus avec des résultats cytologiques ASC-US et des résultats positifs avec le Aptima HPV assay, pour lesquelles les échantillons Pap de suivi étaient admissibles pour le test avec Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay. Parmi ces 400 femmes, 46 ne disposaient pas d'échantillons Pap de suivi disponibles pour le test et 6 présentaient des diagnostics pathologiques indéterminés ; ces 46 femmes ont été exclues de l'analyse. Les 348 femmes évaluables restantes disposant d'un état pathologique concluant avaient des résultats valides avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, issus de la réalisation automatique du test suite à un résultat positif avec le Aptima HPV assay. Soixante-sept (67) femmes avaient des lésions ≥ CIN2 et 29 des lésions ≥ CIN3.

Sur les 348 femmes évaluables avec des résultats positifs avec le Aptima HPV assay, 117 d'entre elles avaient des résultats positifs avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, qui indiquaient la présence de HPV 16 et/ou HPV 18/45 ; 231 avaient des résultats négatifs, indiquant la présence d'un ou plusieurs des 11 autres types de HPV à haut risque détectés par le Aptima HPV assay (par exemple, les types de HPV 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68). Par ailleurs, 545 femmes évaluable supplémentaires âgées de 21 ans ou plus avec des résultats cytologiques ASC-US ont présenté des résultats négatifs avec le Aptima HPV assay pendant l'essai CLEAR. Un résultat négatif avec le Aptima HPV assay signale qu'aucun des 14 types à haut risque du HPV n'est présent ; ces femmes ont donc été désignées comme négatives avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay aux fins de l'analyse. La prévalence des résultats ≥ CIN2 et ≥ CIN3 chez les femmes évaluables avec des résultats cytologiques ASC-US était respectivement de 8,8 % et de 3,7 %. Les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay par rapport aux résultats du Aptima HPV assay et du diagnostic du panel d'examen histologique consensuel sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Population ASC-US ≥ 21 ans : résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et du Aptima HPV assay par rapport au diagnostic du panel d'examen histologique consensuel

Résultat du Aptima HPV Assay	Résultats du test AHPV-GT*	Interprétation	Diagnostic du panel d'examen histologique consensuel						
			Indéterminé**	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Cancer	Total
Positif	Pos. HPV 16, nég. HPV 18/45	Pos. HPV 16	1	27	18	11	14	0	71
	Nég. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 18/45	3	23	14	3	3	1	47
	Pos. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et 18/45	0	1	0	1	1	0	3
	Nég. HPV 16, nég. HPV 18/45	Pos. autres HPV HR	2	125	73	23	10	0	233
		Total	6	176	105	38	28	1	354
Négatif	Nég. HPV 16/18/45***	Nég. HPV HR	13	458	75	8	4	0	558
		Total	19	634	180	46	32	1****	912

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, CIN1 = néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1, HR = haut risque, Nég. = négatif, Pos. = Positif

*Tous les échantillons disposaient de résultats finaux valides (lors du test final ou après la résolution des résultats initiaux non valides par la procédure).

**19 femmes se sont rendues à la consultation de colposcopie mais n'ont pas pu bénéficier d'un diagnostic pour les raisons suivantes : < 5 échantillons de biopsie ont tous révélé des résultats histologiques normaux/CIN1 (n = 15), aucune biopsie n'a été prélevée (n = 3) et les lames de biopsie ont été perdues (n = 1).

***Toutes les femmes avec des résultats négatifs avec le Aptima HPV assay ont été désignées comme négatives avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay aux fins de l'analyse.

****Une femme a présenté un adénocarcinome in situ (AIS).

Le risque absolu de maladie (≥ CIN2 et ≥ CIN3) selon les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et du Aptima HPV assay sont présentés dans le tableau 3. Le risque de ≥ CIN2 chez les femmes présentant des types de HPV 16, 18 et/ou 45 était de 29,1 % par rapport à 14,3 % chez les femmes présentant un ou plusieurs des 11 autres types de HPV à haut risque et de 2,2 % chez les femmes ne présentant pas de types de HPV à haut risque. Les risques absolus sont indiqués par groupe d'âge dans le tableau 4.

Tableau 3 : Population ASC-US ≥ 21 ans : risques absolus de ≥ CIN2 et ≥ CIN3 d'après les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et du Aptima HPV assay

Résultat du Aptima HPV Assay	Résultat du test AHPV-GT	Interprétation	≥ CIN2	≥ CIN3
			Risque absolu (CI à 95 %)	Risque absolu (CI à 95 %)
Positif	Pos. HPV 16 et/ou pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et/ou HPV 18/45	29,1 (34/117) (22,4, 36,0)	16,2 (19/117) (11,4, 21,1)
	Pos. HPV 16, nég. HPV 18/45	Pos. HPV 16 uniquement	35,7 (25/70) (26,1, 45,9)	20,0 (14/70) (12,6, 28,0)
	Nég. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 18/45 uniquement	15,9 (7/44) (7,2, 28,3)	9,1 (4/44) (2,9, 19,5)
	Pos. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et 18/45	66,7 (2/3) (15,2, 98,2)	33,3 (1/3) (1,8, 84,6)
	Nég. HPV 16/18/45	Pos. autres HPV HR	14,3 (33/231) (10,9, 17,9)	4,3 (10/231) (2,4, 6,8)
	Pos. ou nég.	Pos. HPV HR	19,3 (67/348) (17,1, 21,3)	8,3 (29/348) (6,9, 9,4)
Négatif	Nég. HPV 16/18/45*	Nég. HPV HR	2,2 (12/545) (1,2, 3,5)	0,7 (4/545) (0,2, 1,6)
		Prévalence	8,8 % (79/893)	3,7 % (33/893)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, HR = haut risque, Pos. = Positif, Nég. = négatif
*Les femmes avec des résultats négatifs avec le Aptima HPV assay ont été désignées comme négatives avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay aux fins de l'analyse.

Tableau 4 : Population ASC-US ≥ 21 ans : risques absolus de ≥ CIN2 et ≥ CIN3 d'après les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et du Aptima HPV assay par groupe d'âge

	Résultat du Aptima HPV Assay	Résultat du test AHPV-GT	Interprétation	≥ CIN2	≥ CIN3
				Risque absolu (CI à 95 %)	Risque absolu (CI à 95 %)
21 à 29 ans	Positif	Pos. HPV 16 et/ou pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et/ou HPV 18/45	26,8 (19/71) (18,3, 35,7)	15,5 (11/71) (9,3, 21,8)
		Pos. HPV 16, nég. HPV 18/45	Pos. HPV 16 uniquement	28,0 (14/50) (17,5, 39,6)	18,0 (9/50) (9,9, 26,9)
		Nég. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 18/45 uniquement	15,8 (3/19) (3,7, 36,3)	5,3 (1/19) (0,2, 22,5)
		Pos. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et 18/45	100 (2/2) (27,0, 100)	50,0 (1/2) (2,9, 97,1)
		Nég. HPV 16/18/45	Pos. autres HPV HR	17,0 (25/147) (12,6, 21,5)	5,4 (8/147) (2,8, 8,5)
		Pos. ou nég.	Pos. HPV HR	20,2 (44/218) (17,6, 22,5)	8,7 (19/218) (7,1, 9,8)
	Négatif	Nég. HPV 16/18/45*	Nég. HPV HR	3,6 (6/165) (1,5, 6,9)	0,6 (1/165) (0,0, 2,7)
			Prévalence	13,1 % (50/383)	5,2 % (20/383)
30 à 39 ans	Positif	Pos. HPV 16 et/ou pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et/ou HPV 18/45	32,3 (10/31) (19,0, 45,9)	16,1 (5/31) (7,0, 25,4)
		Pos. HPV 16, nég. HPV 18/45	Pos. HPV 16 uniquement	50,0 (7/14) (24,2, 74,2)	21,4 (3/14) (5,1, 41,6)
		Nég. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 18/45 uniquement	18,8 (3/16) (3,0, 40,6)	12,5 (2/16) (1,3, 30,8)
		Pos. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et 18/45	0 (0/1) (0,0, 93,5)	0 (0/1) (0,0, 93,3)
		Nég. HPV 16/18/45	Pos. autres HPV HR	12,7 (7/55) (6,2, 20,5)	3,6 (2/55) (0,6, 9,1)
		Pos. ou nég.	Pos. HPV HR	19,8 (17/86) (15,1, 23,9)	8,1 (7/86) (4,7, 10,3)
	Négatif	Nég. HPV 16/18/45*	Nég. HPV HR	1,2 (2/167) (0,2, 3,5)	0,6 (1/167) (0,0, 2,3)
			Prévalence	7,5 % (19/253)	3,2 % (8/253)
≥ 40 ans	Positif	Pos. HPV 16 et/ou pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et/ou HPV 18/45	33,3 (5/15) (12,4, 55,0)	20,0 (3/15) (4,1, 36,0)
		Pos. HPV 16, nég. HPV 18/45	Pos. HPV 16 uniquement	66,7 (4/6) (27,1, 93,5)	33,3 (2/6) (6,2, 69,2)
		Nég. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 18/45 uniquement	11,1 (1/9) (0,5, 39,7)	11,1 (1/9) (0,5, 37,1)
		Pos. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et 18/45	--- (0/0)	--- (0/0)
		Nég. HPV 16/18/45	Pos. autres HPV HR	3,4 (1/29) (0,1, 14,0)	0 (0/29) (0,0, 8,2)
		Pos. ou nég.	Pos. HPV HR	13,6 (6/44) (6,5, 20,6)	6,8 (3/44) (1,8, 11,4)
	Négatif	Nég. HPV 16/18/45*	Nég. HPV HR	1,9 (4/213) (0,6, 3,4)	0,9 (2/213) (0,1, 2,0)
			Prévalence	3,9 % (10/257)	1,9 % (5/257)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, HR = haut risque, Pos. = Positif, Nég. = négatif
*Les femmes avec des résultats négatifs avec le Aptima HPV assay ont été désignées comme négatives avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay aux fins de l'analyse.

Le risque relatif de maladie selon les résultats positifs et négatifs du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay sont présentés dans le tableau 5. Les femmes présentant les types de HPV 16, 18 et/ou 45 ont montré 13,2 fois plus de risques d'avoir une lésion ≥ CIN2 et 22,1 fois plus de risques d'avoir une lésion ≥ CIN3 que les femmes ne présentant pas de types de HPV à haut risque. Les femmes présentant les types de HPV 16, 18 et/ou 45 ont montré 2,0 fois plus de risques d'avoir une lésion ≥ CIN2 et 3,8 fois plus de risques d'avoir une lésion ≥ CIN3 que les femmes présentant un ou plusieurs des 11 autres types de HPV à haut risque.

Tableau 5 : Population ASC-US ≥ 21 ans : risques relatifs de ≥ CIN2 et ≥ CIN3 d'après les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et du Aptima HPV assay

Interprétation des résultats du Aptima Assay*	**≥ CIN2**	**≥ CIN3**
	Risque relatif (CI à 95 %)	**Risque relatif (CI à 95 %)**
Positif au HPV 16 et/ou 18/45 par rapport à négatif au HPV HR	13,2 (7,0, 24,7)	22,1 (7,7, 63,8)
Positif au HPV 16 et/ou 18/45 par rapport à positif aux autres HPV HR	2,0 (1,3, 3,1)	3,8 (1,8, 7,8)
Positif aux autres HPV HR par rapport à négatif au HPV HR	6,5 (3,4, 12,3)	5,9 (1,9, 18,6)
Positif au HPV HR par rapport à négatif au HPV HR	8,7 (4,8, 15,9)	11,4 (4,0, 32,0)
Prévalence	8,8 % (79/893)	3,7 % (33/893)

CI = intervalle de confiance, HR= haut risque
*Les femmes avec des résultats négatifs avec le Aptima HPV assay ont été désignées comme négatives avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay aux fins de l'analyse.

Les rapports de vraisemblance (lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3) d'après les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay sont indiqués dans le tableau 6. Les types de HPV 16, 18 et/ou 45 ont 4,2 fois plus de probabilité d'être présents chez une femme avec des lésions ≥ CIN2 et 5,1 fois plus de probabilité d'être présents chez une femme avec des lésions ≥ CIN3.

Tableau 6 : Population ASC-US ≥ 21 ans : rapports de vraisemblance pour les lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 d'après les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et du Aptima HPV assay

Interprétation des résultats du Aptima Assay*	**≥ CIN2**	**≥ CIN3**
	Rapport de vraisemblance (CI à 95 %)	**Rapport de vraisemblance (CI à 95 %)**
Positif au HPV 16 et/ou 18/45	4,2 (3,0, 5,8)	5,1 (3,4, 6,9)
Positif aux autres HPV HR	1,7 (1,3, 2,3)	1,2 (0,6, 1,9)
Négatif au HPV HR	0,2 (0,1, 0,4)	0,2 (0,1, 0,4)

CI = intervalle de confiance, HR= haut risque
*Les femmes avec des résultats négatifs avec le Aptima HPV assay ont été désignées comme négatives avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay aux fins de l'analyse.

Population NLIM ≥ 30 ans : performance clinique du Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay et du Aptima HPV Assay avec les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep

Au total, l'étude a inclus 540 femmes évaluables de 30 ans ou plus avec des résultats cytologiques NLIM et des résultats positifs avec le Aptima HPV assay, pour lesquelles les échantillons Pap de suivi étaient admissibles pour le test avec Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay. Parmi ces 540 femmes, 25 ne disposaient pas d'échantillons Pap de suivi disponibles pour le test ; ces 25 femmes ont toutes été exclues de l'analyse. Les 515 femmes évaluables restantes disposaient de résultats valides avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay. Parmi ces 515 femmes, 317 ont subi une colposcopie. Quinze (15) femmes présentaient des lésions ≥ CIN2 et 10 des lésions ≥ CIN3 ; 283 femmes présentaient une histologie normale/CIN1 ; 19 femmes avaient un état pathologique indéterminé.

Sur les 298 femmes évaluables avec un état pathologique concluant et des résultats positifs avec le Aptima HPV assay, 61 avaient des résultats positifs ave le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, indiquant la présence du HPV 16 et/ou 18/45 ; 237 avaient des résultats négatifs, indiquant la présence d'un ou plusieurs des 11 autres types de HPV à haut risque. Par ailleurs, 505 femmes évaluables supplémentaires, âgées de 30 ans ou plus avec des résultats cytologiques NLIM et un état pathologique concluant, ont présenté des résultats négatifs avec le Aptima HPV assay pendant l'essai CLEAR. Un résultat négatif avec le Aptima HPV assay signale qu'aucun des 14 types à haut risque du HPV n'est présent ; ces femmes ont donc été désignées comme négatives avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay aux fins de l'analyse. Les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay par rapport aux résultats du Aptima HPV assay et du diagnostic du panel d'examen histologique consensuel sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Population NLIM ≥ 30 ans : résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et du Aptima HPV assay par rapport au diagnostic du panel d'examen histologique consensuel

Résultat du Aptima HPV Assay	Résultats du test AHPV-GT*	Interprétation	Diagnostic du panel d'examen histologique consensuel						
			Indéterminé**	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Cancer	Total
Positif	Pos. HPV 16, nég. HPV 18/45	Pos. HPV 16	2	27	0	0	3	1	33
	Nég. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 18/45	1	26	1	1	0	2	31
	Pos. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et 18/45	0	0	0	0	0	0	0
	Nég. HPV 16, nég. HPV 18/45	Pos. autres HPV HR	16	218	11	4	4	0	253
		Total	19	271	12	5	7	3	317
Négatif	Nég. HPV 16/18/45***	Nég. HPV HR	25	483	17	4	1	0	530
		Total	44	754	29	9	8	3****	847

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, HR = haut risque, Pos. = Positif, Nég. = négatif
*Tous les échantillons disposaient de résultats finaux valides (lors du test initial ou après la résolution des résultats initiaux non valides par la procédure).
**44 femmes se sont rendue à une consultation de colposcopie mais n'ont pas pu bénéficier d'un diagnostic pour les raisons suivantes : aucun consensus n'a pu être atteint en raison d'échantillons inadéquats (n = 28), aucune biopsie n'a été prélevée en raison de facteurs sous-jacents (n = 13), aucune biopsie n'a été prélevée ou examinée en raison d'une erreur (n = 3).
***Toutes les femmes avec des résultats négatifs avec le Aptima HPV assay ont été désignées comme négatives avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay aux fins de l'analyse.
****Trois femmes ont présenté un adénocarcinome in situ (AIS).

Sur les 515 femmes disposant de résultats positifs avec le Aptima HPV assay et de résultats avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, 217 ont présenté un état pathologique non vérifié (incluant les états indéterminés) (tableau 8). Sur les 10 331 femmes issues de l'essai CLEAR original disposant de résultats négatifs avec le Aptima HPV assay, 9826 ont présenté un état pathologique non vérifié. La proportion de femmes avec un statut pathologique non vérifié était élevé dans ce groupe (96,6 %) puisque seules les femmes sélectionnées aléatoirement, disposant de résultats négatifs au Aptima HPV assay et au test DNA HPV disponible dans le commerce, ont été orientées vers une colposcopie. Pour corriger ce biais de vérification, une méthode d'imputation multiple a été utilisée pour estimer le nombre de femmes malades qui aurait été identifié si l'ensemble des femmes avaient subi une colposcopie. Les estimations de performance corrigées pour tenir compte du biais de vérification et les estimations de performance non corrigées basées sur les 803 femmes disposant d'un statut pathologique vérifié ont été présentées.

Tableau 8 : Population NLIM ≥ 30 ans : classification des femmes NLIM évaluables par le Aptima HPV assay, le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, les résultats du test DNA HPV, le statut pathologique (≥ CIN2 et ≥ CIN3) et le statut de vérification de la maladie

Résultat du Aptima HPV Assay*	Résultats du test AHPV-GT*	Test DNA HPV	Total femmes	Statut pathologique vérifié : ≥ CIN2		Statut pathologique vérifié : ≥ CIN3		Statut pathologique non vérifié
				Femmes atteintes de lésions (≥ CIN2)	Femmes non atteintes de lésions (≥ CIN2)	Femmes atteintes de lésions (≥ CIN3)	Femmes non atteintes de lésions (≥ CIN3)	Femmes avec un statut pathologique inconnu (% inconnu)
Positif	Positif	Positif	83	6	48	5	49	29 (34,9 %)
	Positif	Négatif	9	1	5	1	5	3 (33,3 %)
	Positif	Aucun résultat**	2	0	1	0	1	1 (50,0 %)
	Négatif	Positif	271	7	171	4	174	93 (34,3 %)
	Négatif	Négatif	137	1	52	0	53	84 (61,3 %)
	Négatif	Aucun résultat**	13	0	6	0	6	7 (53,8 %)
		Total	515	15	283	10	288	217 (42,1 %)
Négatif	S.O.***	Positif	306	3	178	1	180	125 (40,8 %)
	S.O.***	Négatif	9420	1	322	0	323	9097 (96,6 %)
	S.O.***	Aucun résultat**	605	1	0	0	1	604 (99,8 %)
		Total	10 846	20	783	11	792	10 043 (92,6 %)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, S.O. = sans objet
*Tous les échantillons disposaient de résultats finaux valides (lors du test initial ou après la résolution des résultats initiaux non valides par la procédure).
**620 femmes avec des résultats du Aptima HPV assay n'avaient pas de résultats de test DNA HPV en raison, principalement, du volume insuffisant de l'échantillon cytologique.
***Toutes les femmes avec des résultats négatifs avec le Aptima HPV assay ont été désignées comme négatives avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay aux fins de l'analyse.

Les risques absolus corrigés de maladie (≥ CIN2 et ≥ CIN3) selon les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay result et du Aptima HPV assay sont indiqués dans le tableau 9a. Le risque de ≥ CIN2 chez les femmes présentant des types de HPV 16, 18 et/ou 45 était de 12,6 % par rapport à 3,4 % chez les femmes présentant un ou plusieurs des 11 autres types de HPV à haut risque et de 0,6 % chez les femmes ne présentant pas de types de HPV à haut risque. Les risques absolus non corrigés de maladie sont indiqués de manière globale dans le tableau 9b et par groupe d'âge dans le tableau 10.

Tableau 9a : Population NLIM ≥ 30 ans : risques absolus de ≥ CIN2 et ≥ CIN3 d'après les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et du Aptima HPV assay (estimations corrigées pour tenir compte du biais de vérification)

Résultat du Aptima HPV Assay	Résultat du test AHPV-GT	Interprétation	≥ CIN2	≥ CIN3
			Risque absolu (CI à 95 %)	Risque absolu (CI à 95 %)
Positif	Pos. HPV 16 et/ou pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et/ou HPV 18/45	12,6 (3,7, 21,4)	9,5 (2,1, 16,8)
	Pos. HPV 16, nég. HPV 18/45	Pos. HPV 16 uniquement	14,5 (2,1, 26,9)	12,1 (0,7, 23,4)
	Nég. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 18/45 uniquement	10,7 (0,0, 22,5)	6,9 (0,0, 16,2)
	Pos. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et 18/45	S.O.	S.O.
	Nég. HPV 16/18/45	Pos. autres HPV HR	3,4 (1,2, 5,6)	1,8 (0,1, 3,5)
	Pos. ou nég.	Pos. HPV HR	5,0 (2,6, 7,5)	3,2 (1,3, 5,2)
Négatif	Nég. HPV 16/18/45*	Nég. HPV HR	0,6 (0,1, 1,2)	0,4 (0,0, 0,7)
		Prévalence	0,9 %	0,5 %

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, HR = haut risque, Pos. = Positif, Nég. = négatif, S.O.= sans objet
*Les femmes avec des résultats négatifs avec le Aptima HPV assay ont été désignées comme négatives avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay aux fins de l'analyse.

Tableau 9b : Population NLIM ≥ 30 ans : risques absolus de ≥ CIN2 et ≥ CIN3 d'après les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et du Aptima HPV assay (estimations non corrigées)

Résultat du Aptima HPV Assay	Résultat du test AHPV-GT	Interprétation	≥ CIN2	≥ CIN3
			Risque absolu (CI à 95 %)	Risque absolu (CI à 95 %)
Positif	Pos. HPV 16 et/ou pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et/ou HPV 18/45	11,5 (7/61) (5,4, 18,9)	9,8 (6/61) (4,6, 15,2)
	Pos. HPV 16, nég. HPV 18/45	Pos. HPV 16 uniquement	12,9 (4/31) (4,0, 26,0)	12,9 (4/31) (4,3, 23,8)
	Nég. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 18/45 uniquement	10,0 (3/30) (2,4, 23,0)	6,7 (2/30) (0,8, 17,7)
	Nég. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et 18/45	S.O. (0/0)	S.O. (0/0)
	Nég. HPV 16/18/45	Pos. autres HPV HR	3,4 (8/237) (1,7, 5,3)	1,7 (4/237) (0,6, 3,2)
	Pos. ou nég.	Pos. HPV HR	5,0 (15/298) (3,6, 6,2)	3,4 (10/298) (2,3, 3,9)
Négatif	Nég. HPV 16/18/45*	Nég. HPV HR	1,0 (5/505) (0,4, 1,9)	0,2 (1/505) (0,0, 0,9)
		Prévalence	2,5 % (20/803)	1,4 % (11/803)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, HR = haut risque, Pos. = Positif, Nég. = négatif, S.O.= sans objet
*Les femmes avec des résultats négatifs avec le Aptima HPV assay ont été désignées comme négatives avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay aux fins de l'analyse.

Tableau 10 : Population NLIM ≥ 30 ans : risques absolus de ≥ CIN2 et ≥ CIN3 d'après les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et du Aptima HPV assay par groupe d'âge (estimations non corrigées)

	Résultat du Aptima HPV Assay	Résultat du test AHPV-GT	Interprétation	≥ CIN2	≥ CIN3
				Risque absolu (CI à 95 %)	Risque absolu (CI à 95 %)
30 à 39 ans	Positif	Pos. HPV 16 et/ou pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et/ou HPV 18/45	8,8 (3/34) (2,2, 17,8)	5,9 (2/34) (1,0, 13,3)
		Pos. HPV 16, nég. HPV 18/45	Pos. HPV 16 uniquement	0,0 (0/17) (0,0, 15,5)	0,0 (0/17) (0,0, 14,3)
		Nég. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 18/45 uniquement	17,6 (3/17) (3,2, 35,4)	11,8 (2/17) (1,3, 27,0)
		Pos. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et 18/45	S.O. (0/0)	S.O. (0/0)
		Nég. HPV 16/18/45	Pos. autres HPV HR	4,0 (5/124) (1,7, 6,2)	2,4 (3/124) (0,7, 4,2)
		Pos. ou nég.	Pos. HPV HR	5,1 (8/158) (3,2, 6,1)	3,2 (5/158) (1,5, 4,0)
	Négatif	Nég. HPV 16/18/45*	Nég. HPV HR	0,5 (1/217) (0,0, 1,9)	0,5 (1/217) (0,0, 1,7)
			Prévalence	2,4 % (9/375)	1,6 % (6/375)
≥ 40 ans	Positif	Pos. HPV 16 et/ou pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et/ou HPV 18/45	14,8 (4/27) (4,7, 27,3)	14,8 (4/27) (5,1, 22,8)
		Pos. HPV 16, nég. HPV 18/45	Pos. HPV 16 uniquement	28,6 (4/14) (6,3, 50,7)	28,6 (4/14) (6,4, 46,5)
		Nég. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 18/45 uniquement	0,0 (0/13) (0,0, 20,1)	0,0 (0/13) (0,0, 17,1)
		Pos. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et 18/45	S.O. (0/0)	S.O. (0/0)
		Nég. HPV 16/18/45	Pos. autres HPV HR	2,7 (3/113) (0,7, 5,8)	0,9 (1/113) (0,0, 3,1)
		Pos. ou nég.	Pos. HPV HR	5,0 (7/140) (2,6, 7,0)	3,6 (5/140) (1,9, 4,2)
	Négatif	Nég. HPV 16/18/45*	Nég. HPV HR	1,4 (4/288) (0,5, 2,5)	0,0 (0/288) (0,0, 0,8)
			Prévalence	2,6 % (11/428)	1,2 % (5/428)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, HR = haut risque, Pos. = Positif, Nég. = négatif, S.O.= sans objet
*Les femmes avec des résultats négatifs avec le Aptima HPV assay ont été désignées comme négatives avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay aux fins de l'analyse.

Les risques relatifs de maladie selon les résultats positifs et négatifs du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay sont présentés dans le tableau 11 (corrigé pour tenir compte du biais de vérification) et le tableau 12 (non corrigé). Les femmes présentant les types de HPV 16, 18 et/ou 45 ont montré 20,9 fois plus de risques d'avoir une lésion ≥ CIN2 et 29,4 fois plus de risques d'avoir une lésion ≥ CIN3 que les femmes ne présentant pas de types de HPV à haut risque. Les femmes présentant les types de HPV 16, 18 et/ou 45 ont montré 3,7 fois plus de risques d'avoir une lésion ≥ CIN2 et 5,3 fois plus de risques d'avoir une lésion ≥ CIN3 que les femmes présentant un ou plusieurs des 11 autres types de HPV à haut risque.

Tableau 11 : Population NLIM ≥ 30 ans : risques relatifs de ≥ CIN2 et ≥ CIN3 d'après les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et du Aptima HPV assay (estimations corrigées pour tenir compte du biais de vérification)

Interprétation du test Aptima Assay*	**≥ CIN2**	**≥ CIN3**
	Risque relatif (CI à 95 %)	**Risque relatif (CI à 95 %)**
Pos. HPV 16 et/ou 18/45 par rapport à nég. HPV HR	20,9 (6,3, 69,3)	29,4 (7,2, 120,8)
Pos. HPV 16 et/ou 18/45 par rapport à pos. autres HPV HR	3,7 (1,5, 9,5)	5,3 (1,5, 18,2)
Pos. autres HPV HR par rapport à nég. autres HPV HR	5,6 (1,8, 17,7)	5,6 (1,2, 26,0)
Pos. HPV HR par rapport nég. HPV HR	8,5 (2,9, 24,8)	10,1 (2,7, 38,2)
Prévalence	0,9 %	0,5 %

CI = intervalle de confiance, HR= haut risque, Pos. = positif, Nég. = négatif
*Les femmes avec des résultats négatifs avec le Aptima HPV assay ont été désignées comme négatives avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay aux fins de l'analyse.

Tableau 12 : Population NLIM ≥ 30 ans : risques relatifs de ≥ CIN2 et ≥ CIN3 d'après les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et du Aptima HPV assay (estimations non corrigées)

Interprétation du test Aptima Assay*	**≥ CIN2**	**≥ CIN3**
	Risque relatif (CI à 95 %)	**Risque relatif (CI à 95 %)**
Pos. HPV 16 et/ou 18/45 par rapport à nég. HPV HR	11,6 (3,8, 35,4)	49,7 (6,1, 406)
Pos. HPV 16 et/ou 18/45 par rapport à pos. autres HPV HR	3,4 (1,3, 9,0)	5,8 (1,7, 20,0)
Pos. autres HPV HR par rapport à nég. autres HPV HR	3,4 (1,1, 10,3)	8,5 (1,0, 75,8)
Pos. HPV HR par rapport nég. HPV HR	5,1 (1,9, 13,8)	16,9 (2,2, 132)
Prévalence	2,5 % (20/803)	1,4 % (11/803)

CI = intervalle de confiance, HR= haut risque, Pos. = positif, Nég. = négatif
*Les femmes avec des résultats négatifs avec le Aptima HPV assay ont été désignées comme négatives avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay aux fins de l'analyse.

Les rapports de vraisemblance (lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3) d'après les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay sont indiqués dans le tableau 13 (résultats corrigés pour tenir compte du biais de vérification) et le tableau 14 (résultats non corrigés). Les types de HPV 16, 18 et/ou 45 ont 17,1 fois plus de probabilité d'être présents chez une femme avec des lésions ≥ CIN2 et 21,9 fois plus de probabilité d'être présents chez une femme avec des lésions ≥ CIN3.

Tableau 13 : Population NLIM ≥ 30 ans : rapports de vraisemblance pour les lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 d'après les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et du Aptima HPV assay (estimations corrigées pour tenir compte du biais de vérification)

Interprétation du test Aptima Assay*	**≥ CIN2**	**≥ CIN3**
	Rapport de vraisemblance (CI à 95 %)	**Rapport de vraisemblance (CI à 95 %)**
Pos. HPV 16 et/ou 18/45	17,1 (6,2, 46,9)	21,9 (7,3, 65,2)
Pos. autres HPV HR	4,2 (1,7, 10,1)	3,8 (1,2, 12,6)
Négatif au HPV HR	0,7 (0,5, 1,0)	0,7 (0,4, 1,1)

CI = intervalle de confiance, HR= haut risque, Pos. = positif
*Les femmes avec des résultats négatifs avec le Aptima HPV assay ont été désignées comme négatives avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay aux fins de l'analyse.

Tableau 14 : Population NLIM ≥ 30 ans : rapports de vraisemblance et probabilités de maladie pour les ≥ CIN2 et ≥ CIN3 d'après les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et du Aptima HPV assay (estimations non corrigées)

Interprétation du test Aptima Assay*	**≥ CIN2**	**≥ CIN3**
	Rapport de vraisemblance (CI à 95 %)	**Rapport de vraisemblance (CI à 95 %)**
Pos. HPV 16 et/ou 18/45	5,1 (2,3, 9,1)	7,9 (3,5, 12,9)
Pos. autres HPV HR	1,4 (0,7, 2,2)	1,2 (0,4, 2,3)
Négatif au HPV HR	0,4 (0,1, 0,7)	0,1 (0,0, 0,6)

CI = intervalle de confiance, HR= haut risque, Pos. = positif
*Les femmes avec des résultats négatifs avec le Aptima HPV assay ont été désignées comme négatives avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay aux fins de l'analyse.

Performance clinique du Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay avec les échantillons cytologiques en milieu liquide SurePath

Des échantillons cytologiques en milieu liquide SurePath ont été recueillis auprès de femmes canadiennes lors d'une consultation de suivi en raison d'un ou plusieurs frottis anormaux, d'une infection HPV ou d'autres raisons. Un aliquote (0,5 ml) de chaque échantillon a été transféré dans un tube de transfert d'échantillons Aptima puis a été traité par de la solution de transfert Aptima. Un seul réplicat de chaque échantillon a été testé avec le Aptima HPV assay (n=494). Les échantillons positifs ont ensuite été testés avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay. Un aliquote distinct (1 ml) de chaque échantillon a été prélevé pour être évalué avec un test PCR HPV disponible dans le commerce (n=557). Le risque absolu de maladie (lésions ≥ CIN3) d'après les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et du Aptima HPV assay est indiqué dans le tableau 15. Des résultats similaires sont indiqués pour le test PCR HPV disponible dans le commerce, qui distingue le HPV 16 et le HPV 18, mais pas le HPV 45, des autres génotypes à haut risque. Le risque relatif de maladie avec des résultats de génotype positifs et négatifs sont indiqués dans le tableau 16 pour le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et pour le test PCR HPV.

Tableau 15 : Risque absolu de lésions ≥ CIN3 d'après les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et d'un test PCR HPV disponible dans le commerce

Résultat HPV HR	Résultat génotype	Interprétation	Risque absolu de lésions ≥ CIN3 avec Aptima (IC à 95 %)	Risque absolu de lésions ≥ CIN3 avec PCR HPV (IC à 95 %)
Positif	Pos. HPV 16 et/ou pos. HPV 18/45*	Pos. HPV 16 et/ou HPV 18/45*	14,6 (9,6-19,5)	14,4 (10,4-18,1)
	Pos. HPV 16 et nég. HPV 18/45*	Pos. HPV 16 uniquement	19,4 (12,0-26,8)	16,8 (11,6-21,9)
	Nég. HPV 16 et/ou pos. HPV 18/45*	Pos. HPV 18/45* uniquement	3,3 (0,1-13,8)	7,1 (1,0-18,8)
	Pos. HPV 16 et/ou pos. HPV 18/45*	Pos. HPV 16 et HPV 18/45*	25,0 (1,3-75,2)	14,3 (0,7-49,9)
	Nég. HPV 16 et/ou nég. HPV 18/45*	Pos. autres HPV HR	2,5 (1,4-3,7)	2,1 (1,1-3,3)
	Pos. ou nég.	Pos. HPV HR	9,8 (8,1-11,2)	8,5 (7,0-9,5)
Négatif**	Nég. HPV 16 et/ou nég. HPV 18/45*	Nég. HPV HR	1,0 (0,2-2,4)	1,1 (0,3-2,8)
		Prévalence (%)	4,9 %	5,0 %

HR = haut risque ; pos. = positif ; nég. = négatif
*Le test PCR HPV fait uniquement la distinction de HPV 16 et HPV 18 par rapport aux 12 autres génotypes à haut risque, y compris HPV 45.
**Les femmes dont les résultats étaient négatifs avec le Aptima HPV assay ont été désignées comme négatives avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, aux fins de l'analyse.

Tableau 16 : Risque relatif de lésions ≥ CIN3 selon les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et d'un test PCR HPV disponible dans le commerce

Résultats du Aptima Assay		Résultats du test PCR HPV	
Interprétation des tests	**Risque relatif de lésions ≥ CIN3 (IC à 95 %)**	**Interprétation des tests**	**Risque relatif de lésions ≥ CIN3 (IC à 95 %)**
Positif au HPV 16 et/ou 18/45 par rapport à négatif au HPV HR	14,8 (4,3-50,3)	Positif au HPV 16 et/ou 18 par rapport à négatif au HPV HR	12,6 (3,8-41,9)
Positif au HPV 16 et/ou 18/45 par rapport à positif aux autres HPV HR	2,0 (0,8-4,6)	Positif au HPV 16 et/ou 18 par rapport à positif aux autres HPV HR	3,9 (1,6-9,5)
Positif aux autres HPV HR par rapport à négatif au HPV HR	7,5 (2,0-28,6)	Positif aux autres HPV HR par rapport à négatif au HPV HR	3,2 (0,8-12,8)
Positif au HPV HR par rapport à négatif au HPV HR	10,0 (3,0-32,7)	Positif au HPV HR par rapport à négatif au HPV HR	7,4 (2,3-24,3)
Prévalence	4,9 %	Prévalence	5,0 %

Performance clinique du Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay avec les échantillons recueillis dans des kits de prélèvements et de transports des échantillons cervicaux

Les échantillons CSCT ont été prélevés sur des femmes lors d'un dépistage de routine ou d'une visite de suivi ; ils ont ensuite été testés avec le Aptima HPV assay. Les échantillons CSCT résiduels (n = 378) pour lesquels le résultat de l'Aptima HPV assay était positif ont été testés avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay sur le Tigris DTS System. Le génotype HPV de chaque échantillon a été établi à l'aide d'un test de génotypage de l'ADN. Les échantillons pour lesquels les résultats des tests (ADN et Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay) ne concordaient pas ont été analysés au moyen d'un test RT-PCR/séquençage validé pour établir leur statut HPV 16, HPV 18 et HPV 45. La concordance clinique (positive et négative) du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay a été déterminée pour la détection de HPV 16, 18 et 45 à risque élevé. Les résultats sont présentés dans le tableau 17.

Tableau 17 : Concordance clinique du Aptima HPV 16 18/45 Genoytpe assay sur le Tigris DTS System pour la détection des HPV à haut risque 16, 18 et 45 dans des échantillons CSCT

		Méthode de référence				Total
		Pos. HPV 16, nég. HPV 18/45	Nég. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16, pos. HPV 18/45	Nég. HPV 16, nég. HPV 18/45	
Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay	Pos. HPV 16, nég. HPV 18/45	125	0	1	0	126
	Nég. HPV 16, pos. HPV 18/45	0	43	0	1	44
	Pos. HPV 16, pos. HPV 18/45	0	0	8	1	9
	Nég. HPV 16, nég. HPV 18/45	1	1	0	197	199
	Total	126	44	9	199	378

Pos. = positif, Nég. = négatif
Concordance positive : 98,3 % (176/179) (CI à 95 % : 95,2 ; 99,4)
Concordance négative : 99,0 % (197/199) (CI à 95 % : 96,4 ; 99,7)

Sensibilité analytique

Le seuil de détection (SD) du seuil clinique est une concentration qui est positive (au-dessus du seuil clinique) 95 % du temps. Le SD du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay a été déterminé en testant des échantillons cytologiques individuels négatifs cliniques en milieu liquide ThinPrep auxquels on a ajouté diverses concentrations de transcrits *in vitro* de HPV. Trente réplicats de chaque taux de copie ont été testés avec chacun des trois lots de réactifs pour un total de 90 réplicats. Le test a eu lieu pendant 6 jours, avec 3 séries par jour et 5 réplicats d'un génotype donné testés dans chaque série. Le seuil de détection à 95 % (tableau 18) a été calculé par une analyse de régression Probit des résultats de positivité pour chaque panel de dilution.

Tableau 18 : Seuil de détection du seuil clinique du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay

Cible	Seuil de détection (CI à 95 %)
HPV 16	57,3 (46,5 - 74,6)
HPV 18	84,8 (66,1 - 115,6)
HPV 45	60,0 (46,6 - 82,3)
SiHa	1,2 (0,9, 1,7)
HeLa	0,4 (0,3, 0,5)
MS751	2,6 (1,9, 4,2)

*copies par réaction pour les transcrits *in vitro* et cellules par réaction pour les lignées cellulaires

Précision du test

La précision du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay a été évaluée dans deux études avec le même panel de 22 échantillons. L'étude 1 a été menée dans 3 sites de test externes afin de déterminer la reproductibilité du test. L'étude 2 a été menée en interne afin de déterminer la précision intra-laboratoire. Le panel comprenait 14 échantillons positifs au HPV 16 et/ou 18/45, avec des concentrations égales ou supérieures au seuil de détection du test (positivité attendue : ≥ 95 %), 5 échantillons positifs au HPV 16 et/ou 18/45, avec des concentrations inférieures au seuil de détection du test (positivité attendue : > 0 % à < 25 %), et 3 échantillons négatifs au HPV. Les échantillons du panel positifs au HPV 16 et/ou 18/45 ont été préparés en ajoutant des cellules de culture infectées par le HPV (SiHa, HeLa et MS751 ; ATCC, Manassas, Virginia) à des groupes d'échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep résiduels ou en diluant des échantillons cliniques du HPV 16, 18 et/ou 45 dans des groupes d'échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep résiduels. Les échantillons du panel négatifs au HPV ont été préparés avec des groupes d'échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep.

Dans l'étude 1, 2 opérateurs présents sur chacun des 3 sites de test (1 appareil par site) ont réalisé 2 listes de travail du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay par jour, pendant 3 jours. Le test a été effectué en utilisant 1 lot de réactif. Chaque liste de travail contenait 3 réplicats de chacun des échantillons du panel de reproductibilité. Cent huit (108) tubes d'échantillon individuel ont été testés pour chaque échantillon du panel (3 sites x 1 appareil x 2 opérateurs x 1 lot x 2 listes de travail par jour x 3 jours x 3 réplicats). Dans l'étude 2, le test a été mené en interne pendant 20 jours, avec un total de 162 réactions testées pour chaque échantillon du panel (1 site x 3 appareils x 3 opérateurs x 3 lots x 2 listes de travail x 3 réplicats).

Les échantillons du panel sont décrits dans le tableau 19a et le tableau 19b, accompagnés d'un résumé de la concordance indiquant les résultats prévus respectivement pour le HPV 16 et le HPV 18/45.

Tableau 19a : Études 1 et 2 de précision du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay : Description du panel et concordance en pourcentage avec les résultats escomptés pour le HPV 16

Description du panel (cellules/réaction)	Résultat escompté pour le HPV 16	Concordance en pourcentage (CI à 95 %)	
		Étude 1 (3 sites de test)	Étude 2 (1 site de test)
Cellules SiHa (3,0 cellules)	Positif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Cellules HeLa (0,6 cellule)	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Cellules MS751 (11,0 cellules)	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon clinique 1 HPV 16	Positif	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon clinique 1 HPV 18/45	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
Cellules SiHa (1,6 cellule) et cellules HeLa (3,3 cellules)	Positif	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
Cellules SiHa (1,6 cellule) et cellules MS751 (42,5 cellules)	Positif	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Cellules SiHa (15,7 cellule) et cellules HeLa (0,3 cellules)	Positif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
Cellules SiHa (15,7 cellule) et cellules MS751 (4,3 cellules)	Positif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Cellules SiHa (1,6 cellules)	Positif	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
Cellules HeLa (0,3 cellule)	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
Cellules MS751 (4,3 cellules)	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon clinique 2 HPV 16	Positif	97,2 (104/107) (92,1, 99,0)	94,4 (152/161) (88,7, 97,0)
Échantillon clinique 2 HPV 18/45	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Cellules SiHa (0,1 cellules)	Négatif	85,2 (92/108) (77,3, 90,7)	84,6 (137/162) (78,2, 89,3)
Cellules HeLa (0,02 cellule)	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Cellules MS751 (0,04 cellules)	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon clinique 3 HPV 16	Négatif	95,4 (103/108) (89,6, 98,0)	92,6 (150/162) (87,5, 95,7)
Échantillon clinique 3 HPV 18/45	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Échantillon clinique 1 négatif au HPV	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon clinique 2 négatif au HPV	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon clinique 3 négatif au HPV	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

CI = intervalle de confiance du score

Remarque : *La concordance en pourcentage a pu être affectée par des variations lors de l'ajout de substances, la dilution et/ou l'aliquotage.*

Tableau 19b : Études 1 et 2 de précision du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay : Description du panel et concordance en pourcentage avec les résultats escomptés pour le HPV 18/45

Description du panel (cellules/réaction)	Concordance en pourcentage (CI à 95 %)		
	Résultat escompté pour le HPV 18/45	Étude 1 (3 sites de test)	Étude 2 (1 site de test)
Cellules SiHa (3,0 cellules)	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
Cellules HeLa (0,6 cellule)	Positif	93,5 (101/108) (87,2, 96,8)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
Cellules MS751 (11,0 cellules)	Positif	92,6 (100/108) (86,1, 96,2)	92,6 (150/162) (87,5, 95,7)
Échantillon clinique 1 HPV 16	Négatif	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon clinique 1 HPV 18/45	Positif	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Cellules SiHa (1,6 cellule) et cellules HeLa (3,3 cellules)	Positif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Cellules SiHa (1,6 cellule) et cellules MS751 (42,5 cellules)	Positif	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Cellules SiHa (15,7 cellule) et cellules HeLa (0,3 cellules)	Positif	63,9 (69/108) (54,5, 72,3)	67,7 (109/161) (60,1, 74,4)
Cellules SiHa (15,7 cellule) et cellules MS751 (4,3 cellules)	Positif	98,1 (106/108) (93,5, 99,5)	92,0 (149/162) (86,8, 95,3)
Cellules SiHa (1,6 cellules)	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Cellules HeLa (0,3 cellule)	Positif	71,3 (77/108) (62,1, 79,0)	92,5 (149/161) (87,4, 95,7)
Cellules MS751 (4,3 cellules)	Positif	86,1 (93/108) (78,3, 91,4)	69,1 (112/162) (61,6, 75,7)
Échantillon clinique 2 HPV 16	Négatif	100 (107/107) (96,5, 100)	99,4 (160/161) (96,6, 99,9)
Échantillon clinique 2 HPV 18/45	Positif	88,0 (95/108) (80,5, 92,8)	79,6 (129/162) (72,8, 85,1)
Cellules SiHa (0,1 cellules)	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Cellules HeLa (0,02 cellule)	Négatif	92,6 (100/108) (86,1, 96,2)	86,4 (140/162) (80,3, 90,9)
Cellules MS751 (0,04 cellules)	Négatif	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
Échantillon clinique 3 HPV 16	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Échantillon clinique 3 HPV 18/45	Négatif	80,6 (87/108) (72,1, 86,9)	81,5 (132/162) (74,8, 86,7)
Échantillon clinique 1 négatif au HPV	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Échantillon clinique 2 négatif au HPV	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon clinique 3 négatif au HPV	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)

CI = intervalle de confiance du score

Remarque : *La concordance en pourcentage a pu être affectée par des variations lors de l'ajout de substances, la dilution et/ou l'aliquotage.*

Réactivité croisée

La spécificité analytique du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay a été évaluée avec des groupes d'échantillons cytologiques résiduels en milieu liquide ThinPrep dilués à 1:2,9 dans le STM (comparables aux échantillons transférés dans des tubes de transfert Aptima), auxquels ont été ajoutées des cultures de bactéries, de levures ou de champignons microscopiques, des cultures de virus ou des transcrits *in vitro* de HPV non ciblés. Les organismes et les concentrations testées pour lesquels aucune réactivité croisée n'a été observée sont indiqués dans le tableau 20. Les critères de l'étude pour évaluer l'effet de la présence de microorganismes sur la spécificité du test se sont appuyés sur le taux de positivité.

Tableau 20 : Panel de spécificité analytique : Organismes et concentration ne présentant pas de réactivité croisée

Organisme	Concentration testée ne présentant pas de réactivité croisée	Organisme	Concentration testée ne présentant pas de réactivité croisée
Bactéries			
Acinetobacter lwoffii	$1x10^6$ CFU/ml	*Lactobacillus acidophilus*	$1x10^6$ CFU/ml
Actinomyces israelii	$1x10^6$ CFU/ml	*Lactobacillus crispatus*	$1x10^6$ CFU/ml
Alcaligenes faecalis	$1x10^6$ CFU/ml	*Listeria monocytogenes*	$1x10^6$ CFU/ml
Atopobium vaginae	$1x10^6$ CFU/ml	*Mobiluncus curtisii*	$1x10^6$ CFU/ml
Bacteroides fragilis	$1x10^6$ CFU/ml	*Mycoplasma genitalium**	$2,5x10^6$ copies/ml
Bifidobacterium adolescentis	$1x10^6$ CFU/ml	*Mycoplasma hominis*	$1x10^6$ CFU/ml
Campylobacter jejuni	$1x10^6$ CFU/ml	*Neisseria gonorrhoeae*	$1x10^6$ CFU/ml
Chlamydia trachomatis	$1x10^5$ IFU/ml	*Peptostreptococcus magnus*	$1x10^6$ CFU/ml
Clostridium difficile	$1x10^6$ CFU/ml	*Prevotaella bivia*	$1x10^6$ CFU/ml
Corynebacterium genitalium	$1x10^6$ CFU/ml	*Propionibacterium acnes*	$1x10^6$ CFU/ml
Cryptococcus neoformans	$1x10^6$ CFU/ml	*Proteus vulgaris*	$1x10^6$ CFU/ml
Enterobacter cloacae	$1x10^6$ CFU/ml	*Pseudomonas aeruginosa*	$1x10^6$ CFU/ml
Enterococcus faecalis	$1x10^6$ CFU/ml	*Staphylococcus aureus*	$1x10^6$ CFU/ml
Escherichia coli	$1x10^6$ CFU/ml	*Staphylococcus epidermidis*	$1x10^6$ CFU/ml
Fusobacterium nucleatum	$1x10^6$ CFU/ml	*Streptococcus agalactiae*	$1x10^6$ CFU/ml
Gardnerella vaginalis	$1x10^6$ CFU/ml	*Streptococcus pyogenes*	$1x10^6$ CFU/ml
Haemophilus ducreyi	$1x10^6$ CFU/ml	*Ureaplasma urealyticum*	$1x10^6$ CFU/ml
Klebsiella pneumoniae	$1x10^6$ CFU/ml		
Génotypes du HPV à haut risque non ciblés*			
HPV 31	$2,5x10^6$ copies/ml	HPV 56	$2,5x10^6$ copies/ml
HPV 33	$2,5x10^6$ copies/ml	HPV 58	$2,5x10^6$ copies/ml
HPV 35	$2,5x10^6$ copies/ml	HPV 59	$2,5x10^6$ copies/ml
HPV 39	$2,5x10^6$ copies/ml	HPV 66	$2,5x10^6$ copies/ml
HPV 51	$2,5x10^6$ copies/ml	HPV 68	$2,5x10^6$ copies/ml
HPV 52	$2,5x10^6$ copies/ml		
Levures/protozoaires			
Candida albicans	$1x10^6$ CFU/ml	*Trichomonas vaginalis***	$1x10^5$ cellules/ml

Tableau 20 : Panel de spécificité analytique : Organismes et concentration ne présentant pas de réactivité croisée *(suite)*

Organisme	Concentration testée ne présentant pas de réactivité croisée	Organisme	Concentration testée ne présentant pas de réactivité croisée
Virus			
Adénovirus	$5{,}25 \times 10^7$ PFU/ml	HIV-1	$2{,}5 \times 10^6$ copies/ml
Cytomégalovirus	$1{,}58 \times 10^6$ $TCID_{50}$/ml	Virus de l'herpès simplex 1	$3{,}39 \times 10^6$ $TCID_{50}$/ml
Virus Epstein-Barr	$1{,}59 \times 10^5$ TD_{50}/ml	Virus de l'herpès simplex 2	$2{,}29 \times 10^6$ $TCID_{50}$/ml
Autres génotypes du HPV non ciblés*			
HPV 6	$2{,}5 \times 10^6$ copies/ml	HPV 53	$2{,}5 \times 10^6$ copies/ml
HPV 11	$2{,}5 \times 10^6$ copies/ml	HPV 67	$2{,}5 \times 10^6$ copies/ml
HPV 26	$2{,}5 \times 10^6$ copies/ml	HPV 69	$2{,}5 \times 10^6$ copies/ml
HPV 30	$2{,}5 \times 10^6$ copies/ml	HPV 70	$2{,}5 \times 10^6$ copies/ml
HPV 34	$2{,}5 \times 10^6$ copies/ml	HPV 73	$2{,}5 \times 10^6$ copies/ml
HPV 42	$2{,}5 \times 10^6$ copies/ml	HPV 82	$2{,}5 \times 10^6$ copies/ml
HPV 43	$2{,}5 \times 10^6$ copies/ml	HPV 85	$2{,}5 \times 10^6$ copies/ml
HPV 44	$2{,}5 \times 10^6$ copies/ml		

CFU = unité formatrice de colonie, PFU = unité formatrice de plaque, TD_{50} = dose toxique moyenne, $TCID_{50}$ = dose infectant 50 % des cultures de tissus
*Transcrit *in vitro* testé.
**Bien qu'aucune réactivité croisée n'ait été observée avec la Trichomonas vaginalis, des interférences ont été notées (voir ci-dessous).

La sensibilité analytique du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay en présence de microorganismes a été évaluée avec le même panel que celui décrit dans le tableau 20, auquel a également été ajouté une faible concentration de cellules SiHa et HeLa, toutes infectées par HPV (respectivement 1,6 cellule par réaction et 0,3 cellule par réaction). Les critères de l'étude pour évaluer l'effet de la présence de microorganismes sur la sensibilité du test se sont appuyés sur le taux de positivité. La présence de microorganismes n'a pas interféré avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, à l'exception de Trichomonas vaginalis (TV). Des interférences ont été observées avec la TV lorsque cette dernière est présente à des concentrations supérieures à 3×10^4 cellules/ml.

Interférence

Les substances décrites dans le tableau 21 ont été individuellement ajoutées à des échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPep groupés dilués à 1:2,9 dans du STM, aux concentrations spécifiées dans le tableau. Toutes les substances ont été testées avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay en la présence ou l'absence de cellules de culture infectées par HPV (SiHa, 1,6 cellule/réaction et HeLa, 0,3 cellule/réaction). Des interférences ont été observées avec les substances suivantes lorsqu'elles sont présentes à des concentrations supérieures à celles spécifiées : lubrifiants vaginaux (contenant du Polyquaternium 15) à 1 % p/v, crème antifongique (contenant du tioconazole) à 0,03 % p/v, mucus à 0,3 % p/v, hormones intravaginales (contenant de la progestérone) à 1 % p/v.

Tableau 21 : Substances testées pour évaluer d'éventuelles interférences avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay

Catégorie de produit	Type ou marque de produit	Concentration maximale ayant été testée sans interférer avec la performance du test*
Lubrifiant vaginal	Liquide sensation naturelle KY	10 % v/v
	Liquide lubrifiant personnel up & up (marque Target)	
	Astroglide**	1 % p/v
Spermicide/gelée contraceptive	Mousse contraceptive vaginale (MCV)	10 % p/v
	Gel contraceptif vaginal Conceptrol Options	
Crèmes antifongiques	up & up (marque Target) miconazole 3	10 % p/v
	Pack combiné Monistat 3	
	up & up (marque Target) Tioconazole 1	0,03 % p/v
Douchage	Summer's Eve Douche	10 % v/v
	up & up (marque Target) douchage feminin	
Spray intime féminin	Spray déodorant féminin Summer's Eve	10 % p/v
	Spray déodorant féminin FDS	
Mucus	Mucine porcine	0,3 % p/v
Hormones intravaginales	Crème vaginale Estrace (œstrogène)	10 % p/v
	Crème Crinone (progestérone)	1 % p/v
Sang total* **	Sang total	5 % v/v
Leucocytes	leucocytes	$1x10^7$ cellules/ml
Solution de lavage à l'acide acétique glacial^	Acide acétique glacial + solution CytoLyt	2,6 % v/v

*concentration dans l'échantillon de test ; échantillon cytologique en milieu liquide ThinPrep diluée à 1:2,9 dans du STM (comparable à un échantillon transféré dans un tube de transfert Aptima)

**Lubrifiants personnels contenant du Polyquaternium 15.

***le sang total a interféré avec le test à une concentration de test de 10 % v/v

^la solution de lavage à l'acide acétique glacial a été préparée en mélangeant 1 volume d'acide acétique glacial avec 9 volumes de solution Cytolyt, tel qu'indiqué dans le *ThinPrep 2000 System Operator's Manual* (Manuel de l'opérateur du ThinPrep 2000 System).

Résultats escomptés avec le Panther Système : prévalence du mRNA (Messager RNA) du HPV à haut risque

La prévalence d'une infection par le HPV à haut risque varie considérablement et est influencée par plusieurs facteurs, dont le plus important est l'âge.[19, 20] De nombreuses études ont analysé la prévalence du HPV en s'appuyant sur la détection du DNA (Acide désoxyribonucléique) du HPV ; cependant, peu d'études rapportent la prévalence en s'appuyant sur la détection du mRNA (Messager RNA) oncogène du HPV. Des femmes provenant de divers sites cliniques (n = 18), représentant une vaste distribution géographique et une population variée (10 États au sein des États-Unis) ont été inclues dans une étude clinique prospective, nommée essai CLEAR, afin d'évaluer le Aptima HPV assay, qui détecte 14 types de HPV à haut risque.[21] Les échantillons des femmes inclues dans l'essai CLEAR, dont les résultats étaient positifs après avoir été testés avec le Aptima HPV assay sur le Panther Système, ont été évalués dans 3 sites de test avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, sur le Panther Système, dans une étude clinique séparée. La prévalence du HPV 16, 18/45, ainsi que des 11 types restants du HPV à haut risque observés dans l'étude clinique, qui s'appuie sur les résultats des tests menés avec le Aptima HPV assay et le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay sur le Panther Système, a été classée de manière globale, par groupe d'âge et par site de test. Un résultat négatif avec le Aptima HPV assay sur le Panther Système signale qu'aucun des 14 types à haut risque du HPV n'est présent dans l'échantillon, qui est donc désigné comme négatif avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, sur le Panther Système, aux fins de l'analyse. Les résultats sont indiqués dans le tableau 22 pour les populations avec des atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US) et NLIM (négatives aux lésions intra-épithéliales ou malignes).

Tableau 22 : Prévalence du mRNA (Messager RNA) du HPV à haut risque dans les populations par groupe d'âge, site de test et combinaison de la totalité des facteurs

	Taux de positivité en % (x/n)							
	Population ASC-US (≥ 21 ans)				Population NLIM (≥ 30 ans)			
	Pos. HPV 16	Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et 18/45	Pos. 11 autres HPV à HR*	Pos. HPV 16	Pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et 18/45	Pos. 11 autres HPV à HR*
Tous	7,8 (71/911)	5,3 (48/911)	0,3 (3/911)	26,0 (237/911)	0,5 (50/10 839)	0,5 (49/10 839)	< 0,1 (1/10 839)	3,6 (391/10 839)
Groupe d'âge (en années)								
21 à 29	13,4 (52/388)	5,2 (20/388)	0,5 (2/388)	37,9 (147/388)	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
30 à 39	5,5 (14/255)	6,7 (17/255)	0,4 (1/255)	23,1 (59/255)	0,7 (31/4183)	0,7 (31/4183)	0 (0/4183)	5,1 (215/4183)
≥ 40	1,9 (5/268)	4,1 (11/268)	0 (0/268)	11,6 (31/268)	0,3 (19/6656)	0,3 (18/6656)	< 0,1 (1/6656)	2,6 (176/6656)
Site de test**								
1	5,6 (17/304)	6,6 (20/304)	0,3 (1/304)	27,0 (82/304)	0,4 (16/3610)	0,4 (16/3610)	< 0,1 (1/3610)	3,6 (130/3610)
2	9,6 (29/303)	3,6 (11/303)	0,3 (1/303)	26,4 (80/303)	0,5 (18/3614)	0,4 (15/3614)	0 (0/3614)	3,6 (130/3614)
3	8,2 (25/304)	5,6 (17/304)	0,3 (1/304)	24,7 (75/304)	0,4 (16/3615)	0,5 (18/3615)	0 (0/3615)	3,6 (131/3615)

S.O. = sans objet, HR = à haut risque, Pos. = positif
Remarque : Les femmes ayant obtenu des résultats négatifs avec le Aptima HPV assay sur le Panther Système ont été désignées comme négatives avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, sur le Panther Système, aux fins de l'analyse.
* Types de HPV 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68
** Dans la population NLIM, les sujets dont les résultats sont négatifs avec le Aptima HPV assay sur le Panther Système n'ont pas tous été testés avec le Aptima 16 18/45 Genotype assay sur le Panther Système. Concernant l'analyse par site de test, les résultats de ces femmes ont été aléatoirement répartis dans l'un des 3 sites de test.

Performance du Panther Système Assay

Conception de l'étude clinique portant sur le Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay avec les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep

Le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, utilisé sur le Panther Système, a été évalué à l'aide d'échantillons cytologiques de suivi, recueillis sur des femmes ayant donné leur consentement pendant l'étude clinique américaine multicentrique prospective nommée essai CLEAR. L'essai CLEAR a été mené pour déterminer la performance clinique du Aptima HPV assay, sur le Tigris DTS System, en termes de détection des néoplasies intra-épithéliales cervicales de grade 2 ou de maladies cervicales plus graves (≥ CIN2). Les femmes ont été inclues soit dans l'étude ASC-US, soit dans l'étude NLIM, d'après leurs résultats cytologiques de suivi en milieu liquide ThinPrep issus du dépistage de routine du cancer du col de l'utérus. La population de l'étude ASC-US comprenait des femmes de 21 ans et plus, présentant des résultats cytologiques ASC-US, et la population de l'étude NLIM incluait des femmes de 30 ans ou plus, présentant des résultats cytologiques NLIM.

Des femmes provenant de 18 sites cliniques, principalement des cliniques d'obstétrique/gynécologie, reflétant une vaste distribution géographique et une population variée, ont subi des analyses. Au cours de l'essai CLEAR, des échantillons cytologiques de suivi résiduels ont été testés à la fois avec le Aptima HPV assay, sur le Tigris DTS System, et avec un test DNA HPV approuvé par la FDA. Les échantillons cytologiques de suivi résiduels de l'essai CLEAR répondant aux critères de sélection ont été testés avec le Aptima HPV assay sur le Panther Système. Dans l'essai clinique sur le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, les échantillons provenant des échantillons cytologiques de suivi résiduels ont été testés avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay sur le Panther Système.

Les femmes de l'étude ASC-US ont toutes été orientées vers une colposcopie, indépendamment des résultats de leur test HPV. Un curetage endocervical (CEC) et des biopsies cervicales à l'emporte-pièce (1 biopsie de chacun des 4 quadrants) ont été effectués. Une biopsie à l'emporte-pièce a été menée (méthode dirigée ; 1 biopsie par lésion) à chaque fois qu'une lésion était visible et les quadrants exempts de lésion visible ont été biopsiés à la jonction pavimento-cylindrique (méthode aléatoire).

Dans l'étude NLIM, les femmes dont les résultats se sont révélés positifs avec le Aptima HPV assay sur le Tigris DTS System, et/ou avec le test DNA HPV approuvé par la FDA, ainsi que les femmes sélectionnées aléatoirement et dont les résultats ont été négatifs avec les deux tests, ont été orientées vers une colposcopie pour l'évaluation initiale. Un CEC a été réalisé sur chacune des femmes ayant subi une colposcopie. Des biopsies à l'emporte-pièce ont été menées uniquement sur les lésions visibles (méthode dirigée ; 1 biopsie par lésion). Dans l'étude NLIM, le suivi des femmes ne présentant pas de résultats ≥ CIN2 est en cours depuis 3 ans, au moyen d'examens cytologiques annuels. Les femmes révélant des résultats cytologiques ASC-US ou plus graves pendant la période de suivi sont orientées vers une colposcopie basée sur la même procédure de biopsie que celle utilisée lors de l'évaluation initiale.

Le statut pathologique a été déterminé à partir d'un panel d'examen histologique consensuel, fondé sur l'accord d'au moins 2 pathologistes experts. Le statut cytologique et HPV des femmes était inconnu des pathologistes experts et aucun ne connaissait les diagnostics histologiques réalisés par l'autre. Les chercheurs, les cliniciens et les femmes n'ont pas eu connaissance des résultats du test HPV jusqu'à la réalisation de la colposcopie, afin d'éviter les biais.

Pour valider l'usage prévu du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay sur le Panther Système, à savoir un test à mener automatiquement à la suite d'un résultat positif avec le

Aptima HPV assay, les échantillons cytologiques de suivi résiduels provenant de la totalité des femmes évaluables de l'étude ASC-US et de l'étude NLIM, présentant des résultats positifs avec le Aptima HPV assay, ont été admis pour être testés avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay sur le Panther Système. La performance clinique du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay sur le Panther Système a été évaluée en termes de détection des lésions ≥ CIN2, des néoplasies cervicales intra-épithéliales de grade 3 ou des maladies cervicales plus graves (≥ CIN3).

Population ASC-US ≥ 21 ans : performance clinique du Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay avec les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep

Au total, l'étude a inclus 404 femmes évaluables de 21 ans ou plus, avec des résultats cytologiques ASC-US et des résultats positifs avec le Aptima HPV assay sur le Panther Système, et pour lesquelles les échantillons cytologiques de suivi répondaient aux critères de test avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay sur le Panther Système. Parmi ces 404 femmes, 45 ne disposaient pas d'un échantillon cytologique de suivi en volume suffisant pour être testé dans cette étude et 6 présentaient des diagnostics pathologiques indéterminés ; après analyse des valeurs manquantes, elles n'ont pas été inclues dans les calculs de performance. Les 353 femmes évaluables disposant d'un statut pathologique concluant, ont présenté des résultats valides avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay sur le Panther Système ; ces résultats se sont fondés sur la réalisation automatique du test après un résultat positif avec le Aptima HPV assay sur le Panther Système. Soixante-sept (67) femmes avaient des lésions ≥ CIN2 et 30 des lésions ≥ CIN3.

Sur les 353 femmes évaluables présentant des résultats positifs avec le Aptima HPV assay sur le Panther Système, 118 ont présenté des résultats positifs avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay sur le Panther Système, indiquant ainsi la présence de HPV 16 et/ou HPV 18/45 ; 235 ont montré des résultats négatifs, indiquant la présence d'un ou plusieurs des 11 autres types de HPV à haut risque détectés par le Aptima HPV assay (par exemple, les types de HPV 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68). Les résultats de 539 femmes évaluables supplémentaires, âgées de 21 ans ou plus, avec des résultats cytologiques ASC-US, se sont révélés négatifs avec le Aptima HPV assay réalisé sur le Panther Système. Un résultat négatif avec le Aptima HPV assay signale qu'aucun des 14 types à haut risque du HPV n'est présent ; l'échantillon est alors désigné comme négatif avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay sur le Panther Système, aux fins de l'analyse. La prévalence des lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 chez les femmes évaluables présentant des résultats cytologiques ASC-US s'élevait à 9,1 % et 3,8 % respectivement. Fondés sur le test mené sur le Panther Système, les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay sont présentés dans le tableau 23 et comparés aux résultats du Aptima HPV assay et du diagnostic du panel d'examen histologique consensuel.

Tableau 23 : Population ASC-US ≥ 21 ans : résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et du Aptima HPV assay par rapport au diagnostic du panel d'examen histologique consensuel

Résultat du test HPV Aptima	Résultat du test AHPV-GT*	Interprétation	Diagnostic du panel d'examen histologique consensuel						
			Indéterminé**	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Cancer	Total
Positif	Pos. HPV 16, nég. HPV 18/45	Pos. HPV 16	1	26	18	11	15	0	71
	Nég. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 18/45	3	23	16	2	3	1	48
	Pos. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et 18/45	0	1	0	1	1	0	3
	Nég. HPV 16, nég. HPV 18/45	Pos. autres HPV HR	2	132	70	23	10	0	237
		Total	6	182	104	37	29	1	359
Négatif	Nég. HPV 16/18/45***	Nég. HPV HR	13	450	75	10	4	0	552
		Total	19	632	179	47	33	1****	911

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, CIN1 = néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1, HR = à haut risque, Nég. = négatif, Pos. = Positif
*Tous les échantillons disposaient de résultats finaux (lors du test final ou après la résolution des résultats initiaux non valides par la procédure).
**19 femmes se sont rendues à la consultation de colposcopie mais n'ont pas pu bénéficier d'un diagnostic pour les raisons suivantes : < 5 échantillons de biopsie ont tous révélé des résultats histologiques normaux/CIN1 (n = 15), aucune biopsie n'a été prélevée (n = 3) et les lames de biopsie ont été perdues (n = 1).
***Les femmes dont les résultats sont négatifs avec le Aptima HPV assay ont été désignées comme négatives avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, aux fins de l'analyse.
****Une femme a présenté un adénocarcinome in situ (AIS).

Le risque absolu de maladie (≥ CIN2 et ≥ CIN3) selon les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et du Aptima HPV assay sont présentés dans le tableau 24. Le risque de lésions ≥ CIN2 chez les femmes présentant des types de HPV 16, 18 et/ou 45 était de 28,8 %, par rapport à 14,0 % chez les femmes présentant un ou plusieurs des 11 autres types de HPV à haut risque et de 2,6 % chez les femmes ne présentant pas de types de HPV à haut risque. Le risque absolu est indiqué par groupe d'âge dans le tableau 25.

Tableau 24 : Population ASC-US ≥ 21 ans : risque absolu de lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 d'après les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et du Aptima HPV assay

Résultat du test HPV Aptima	Résultat du test AHPV-GT	Interprétation	≥ CIN2	≥ CIN3
			Risque absolu (CI à 95 %)	Risque absolu (CI à 95 %)
Positif	Pos. HPV 16 et/ou pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et/ou HPV 18/45	28,8 (34/118) (22,2, 35,7)	16,9 (20/118) (12,1, 21,8)
	Pos. HPV 16 Pos, nég. HPV 18/45	Pos. HPV 16 uniquement	37,1 (26/70) (27,4, 47,4)	21,4 (15/70) (13,8, 29,5)
	Nég. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 18/45 uniquement	13,3 (6/45) (5,5, 25,1)	8,9 (4/45) (2,9, 19,1)
	Pos. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et 18/45	66,7 (2/3) (15,2, 98,2)	33,3 (1/3) (1,8, 84,6)
	Nég. HPV 16/18/45	Pos. autres HPV HR	14,0 (33/235) (10,7, 17,7)	4,3 (10/235) (2,3, 6,7)
	Pos. ou nég.	Pos. HPV HR	19,0 (67/353) (16,8, 21,1)	8,5 (30/353) (7,1, 9,6)
Négatif	Nég. HPV 16/18/45*	Nég. HPV HR	2,6 (14/539) (1,5, 4,0)	0,7 (4/539) (0,2, 1,6)
		Prévalence	9,1 % (81/892)	3,8 % (34/892)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, HR = à haut risque, Pos. = Positif, Nég. = négatif
*Les femmes dont les résultats sont négatifs avec le Aptima HPV assay ont été désignées comme négatives avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, aux fins de l'analyse.

Tableau 25 : Population ASC-US ≥ 21 ans : risque absolu de lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 d'après les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et du Aptima HPV assay par groupe d'âge

	Résultat du test HPV Aptima	Résultat du test AHPV-GT	Interprétation	≥ CIN2	≥ CIN3
				Risque absolu (CI à 95 %)	Risque absolu (CI à 95 %)
21 à 29 ans	**Positif**	Pos. HPV 16 et/ou pos. HPV 18/45	**Pos. HPV 16 et/ou HPV 18/45**	27,4 (20/73) (19,0, 36,2)	16,4 (12/73) (10,3, 22,5)
		Pos. HPV 16, nég. HPV 18/45	**Pos. HPV 16 uniquement**	29,4 (15/51) (18,8, 41,1)	19,6 (10/51) (11,3, 28,5)
		Nég. HPV 16, pos. HPV 18/45	**Pos. HPV 18/45 uniquement**	15,0 (3/20) (3,6, 34,6)	5,0 (1/20) (0,2, 21,6)
		Pos. HPV 16, pos. HPV 18/45	**Pos. HPV 16 et 18/45**	100 (2/2) (27,0, 100)	50,0 (1/2) (2,9, 97,1)
		Nég. HPV 16/18/45	**Pos. autres HPV HR**	17,1 (25/146) (12,7, 21,7)	5,5 (8/146) (2,8, 8,6)
		Pos. ou nég.	**Pos. HPV HR**	20,5 (45/219) (17,9, 23,0)	9,1 (20/219) (7,5, 10,2)
	Négatif	Nég. HPV 16/18/45*	**Nég. HPV HR**	4,2 (7/166) (1,9, 7,6)	0,6 (1/166) (0,0, 2,7)
			Prévalence	13,5 % (52/385)	5,5 % (21/385)
30 à 39 ans	**Positif**	Pos. HPV 16 et/ou pos. HPV 18/45	**Pos. HPV 16 et/ou HPV 18/45**	30,0 (9/30) (16,5, 43,9)	16,7 (5/30) (6,9, 26,2)
		Pos. HPV 16, nég. HPV 18/45	**Pos. HPV 16 uniquement**	50,0 (7/14) (24,2, 74,2)	21,4 (3/14) (5,1, 41,6)
		Nég. HPV 16, pos. HPV 18/45	**Pos. HPV 18/45 uniquement**	13,3 (2/15) (1,3, 35,2)	13,3 (2/15) (1,3, 32,1)
		Pos. HPV 16, pos. HPV 18/45	**Pos. HPV 16 et 18/45**	0 (0/1) (0,0, 93,5)	0 (0/1) (0,0, 93,3)
		Nég. HPV 16/18/45	**Pos. autres HPV HR**	12,1 (7/58) (5,7, 19,5)	3,4 (2/58) (0,5, 8,5)
		Pos. ou nég.	**Pos. HPV HR**	18,2 (16/88) (13,4, 22,3)	8,0 (7/88) (4,6, 10,0)
	Négatif	Nég. HPV 16/18/45*	**Nég. HPV HR**	1,8 (3/163) (0,4, 4,3)	0,6 (1/163) (0,0, 2,4)
			Prévalence	7,6 % (19/251)	3,2 % (8/251)
≥ 40 ans	**Positif**	Pos. HPV 16 et/ou pos. HPV 18/45	**Pos. HPV 16 et/ou HPV 18/45**	33,3 (5/15) (12,4, 55,0)	20,0 (3/15) (4,1, 36,0)
		Pos. HPV 16, nég. HPV 18/45	**Pos. HPV 16 uniquement**	80,0 (4/5) (36,8, 99,0)	40,0 (2/5) (6,3, 78,2)
		Nég. HPV 16, pos. HPV 18/45	**Pos. HPV 18/45 uniquement**	10,0 (1/10) (0,4, 36,6)	10,0 (1/10) (0,4, 33,1)
		Pos. HPV 16, pos. HPV 18/45	**Pos. HPV 16 et 18/45**	--- (0/0)	--- (0/0)
		Nég. HPV 16/18/45	**Pos. autres HPV HR**	3,2 (1/31) (0,1, 13,2)	0 (0/31) (0,0, 7,8)
		Pos. ou nég.	**Pos. HPV HR**	13,0 (6/46) (6,1, 19,7)	6,5 (3/46) (1,7, 10,9)
	Négatif	Nég. HPV 16/18/45*	**Nég. HPV HR**	1,9 (4/210) (0,6, 3,4)	1,0 (2/210) (0,1, 2,0)
			Prévalence	3,9 % (10/256)	2,0 % (5/256)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, HR = à haut risque, Pos. = Positif, Nég. = négatif
*Les femmes dont les résultats sont négatifs avec le Aptima HPV assay ont été désignées comme négatives avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, aux fins de l'analyse.

Le risque relatif de maladie d'après les résultats positifs et négatifs du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay sont présentés dans le tableau 26. Les femmes présentant les types de HPV 16, 18 et/ou 45 ont montré 11,1 fois plus de probabilité d'avoir une lésion ≥ CIN2 et 22,8 fois plus de probabilité d'avoir une lésion ≥ CIN3 que les femmes ne présentant aucun type de HPV à haut risque. Les femmes présentant les types de HPV 16, 18 et/ou 45 ont montré 2,1 fois plus de probabilité d'avoir une lésion ≥ CIN2 et 4,0 fois plus de probabilité d'avoir une lésion ≥ CIN3 que les femmes présentant un ou plusieurs des 11 autres types de HPV à haut risque.

Tableau 26 : Population ASC-US ≥ 21 ans : risque relatif de lésion ≥ CIN2 et ≥ CIN3 d'après les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et du Aptima HPV assay

Interprétation des résultats du Aptima Assay*	≥ CIN2	≥ CIN3
	Risque relatif (CI à 95 %)	Risque relatif (CI à 95 %)
Positif au HPV 16 et/ou 18/45 par rapport à négatif au HPV HR	11,1 (6,2, 20,0)	22,8 (8,0, 65,6)
Positif au HPV 16 et/ou 18/45 par rapport à positif aux autres HPV HR	2,1 (1,3, 3,1)	4,0 (1,9, 8,2)
Positif aux autres HPV HR par rapport à négatif au HPV HR	5,4 (2,9, 9,9)	5,7 (1,8, 18,1)
Positif au HPV HR par rapport à négatif au HPV HR	7,3 (4,2, 12,8)	11,5 (4,1, 32,2)
Prévalence	9,1 % (81/892)	3,8 % (34/892)

CI = intervalle de confiance, HR = à haut risque
*Les femmes dont les résultats sont négatifs avec le Aptima HPV assay ont été désignées comme négatives avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, aux fins de l'analyse.

Les rapports de vraisemblance (≥ CIN2 et ≥ CIN3) d'après les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, sont indiqués dans le tableau 27. Les types de HPV 16, 18 et/ou 45 ont montré 4,1 fois plus de probabilité d'être présents chez une femme avec des lésions ≥ CIN2 et 5,2 fois plus de probabilité d'être présents chez une femme avec des lésions ≥ CIN3.

Tableau 27 : Population ASC-US ≥ 21 ans : rapports de vraisemblance pour les lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 d'après les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et du Aptima HPV assay

Interprétation des résultats du Aptima Assay*	≥ CIN2	≥ CIN3
	Rapports de vraisemblance (CI à 95 %)	Rapports de vraisemblance (CI à 95 %)
Positif au HPV 16 et/ou 18/45	4,1 (2,9, 5,6)	5,2 (3,5, 7,0)
Positif aux autres HPV HR	1,6 (1,2, 2,1)	1,1 (0,6, 1,8)
Négatif au HPV HR	0,3 (0,2, 0,4)	0,2 (0,1, 0,4)

CI = intervalle de confiance, HR = à haut risque
*Les femmes dont les résultats sont négatifs avec le Aptima HPV assay ont été désignées comme négatives avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, aux fins de l'analyse.

Population NLIM ≥ 30 ans : performance clinique du Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay avec les échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep

Au total, l'étude a inclus 512 femmes évaluables de 30 ans ou plus, présentant des résultats cytologiques NLIM et des résultats positifs avec le Aptima HPV assay sur le Panther Système, pour lesquelles les échantillons cytologiques de suivi répondaient aux critères de test avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay. Parmi celles-ci, 21 femmes (11 femmes ayant subi une colposcopie et 10 n'en ayant pas eu) ne disposaient pas d'un échantillon cytologique de suivi en volume suffisant pour être testé dans cette étude ; après analyse des valeurs manquantes, elles n'ont pas été inclues dans les calculs de performance. Les 491 femmes évaluables ont présenté des résultats valides avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay. Parmi celles-ci, 273 ont eu une colposcopie. Quatorze (14) femmes présentaient des lésions ≥ CIN2 et 10 des lésions ≥ CIN3 ; 245 femmes présentaient une histologie normale/CIN1 ; 14 femmes présentaient un statut pathologique indéterminé.

Sur les 259 femmes évaluables présentant un statut pathologique concluant et des résultats positifs avec le Aptima HPV assay sur le Panther Système, 65 avaient des résultats positifs avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay sur le Panther Système, indiquant la présence du HPV 16 et/ou HPV 18/45 ; 194 avaient des résultats négatifs, indiquant la présence d'un ou plusieurs des 11 autres types de HPV à haut risque. Les résultats de 549 femmes évaluable supplémentaires, âgées de 30 ans ou plus, avec des résultats cytologiques NLIM et un statut pathologique concluant, se sont révélés négatifs avec le Aptima HPV assay sur le Panther Système. Un résultat négatif avec le Aptima HPV assay signale qu'aucun des 14 types à haut risque du HPV n'est présent dans l'échantillon ; ce dernier est donc désigné comme négatif avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay sur le Panther Système, aux fins de l'analyse. Les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay par rapport au résultat du Aptima HPV assay et au diagnostic du panel d'examen histologique consensuel sont présentés dans le tableau 28.

Tableau 28 : Population NLIM ≥ 30 ans : résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et du Aptima HPV assay par rapport au diagnostic du panel d'examen histologique consensuel

Résultat du test HPV Aptima	Résultat du test AHPV-GT*	Interprétation	Diagnostic du panel d'examen histologique consensuel						
			Indéterminé**	Normal	CIN1	CIN2	CIN3	Cancer	Total
Positif	Pos. HPV 16, nég. HPV 18/45	Pos. HPV 16	2	28	0	0	3	1	34
	Nég. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 18/45	1	28	1	1	0	2	33
	Pos. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et 18/45	0	1	0	0	0	0	1
	Nég. HPV 16, nég. HPV 18/45	Pos. autres HPV HR	11	175	12	3	4	0	205
		Total	14	232	13	4	7	3	273
Négatif	Nég. HPV 16/18/45***	Nég. HPV HR	31	527	16	5	1	0	580
		Total	45	759	29	9	8	3****	853

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, HR = à haut risque, Pos. = Positif, Nég. = négatif
*Tous les échantillons disposaient de résultats finaux valides (lors du test initial ou après résolution des résultats initiaux non valides par la procédure).
**45 femmes se sont rendue à une consultation de colposcopie mais n'ont pas pu bénéficier d'un diagnostic pour les raisons suivantes : aucun consensus n'a pu être atteint en raison d'échantillons inadéquats (n = 29), aucune biopsie n'a été prélevée en raison de facteurs sous-jacents (n = 13), aucune biopsie n'a été prélevée ou examinée en raison d'une erreur (n = 3).
***Les femmes dont les résultats sont négatifs avec le Aptima HPV assay ont été désignées comme négatives avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, aux fins de l'analyse.
****Trois femmes ont présenté un adénocarcinome in situ (AIS).

Sur les 491 femmes présentant des résultats positifs avec le Aptima HPV assay et le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, réalisés tous deux sur le Panther Système, 232 ont présenté un statut pathologique non vérifié (incluant les statuts indéterminés) (tableau 29). Sur les 10 348 femmes issues de l'essai CLEAR original et dont les résultats se sont avérés négatifs avec le Aptima HPV assay, 9799 ont présenté un statut pathologique non vérifié. La proportion de femmes présentant un statut pathologique non vérifié s'est révélée élevée dans ce groupe (96,2 %) puisque l'étude a été conçue de manière à orienter vers une colposcopie uniquement les femmes sélectionnées aléatoirement et présentant des résultats négatifs à la fois avec le Aptima HPV assay, testé sur le Tigris DTS System, et le test DNA (Acide désoxyribonucléique) approuvé par la FDA. Pour corriger ce biais de vérification, une méthode d'imputation multiple a été utilisée pour estimer le nombre de femmes atteintes de lésions qui aurait été identifié si l'ensemble des femmes avaient subi une colposcopie. Les estimations de performance corrigées pour tenir compte du biais de vérification et les estimations de performance non corrigées fondées sur les 808 femmes disposant d'un statut pathologique vérifié ont été présentées.

Tableau 29 : Population NLIM ≥ 30 ans : classification des femmes NLIM évaluables d'après les résultats du Aptima HPV assay, du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, du test DNA HPV, du statut pathologique (lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3) et de l'état de vérification de la maladie

Résultat du test HPV Aptima*	Résultat du test AHPV-GT*	Test DNA HPV	Total femmes	Statut pathologique vérifié : ≥ CIN2		Statut pathologique vérifié : ≥ CIN3		Statut pathologique non vérifié
				Femmes atteintes de lésions (≥ CIN2)	Femmes non atteintes de lésions (< CIN2)	Femmes atteintes de lésions (≥ CIN3)	Femmes non atteintes de lésions (< CIN3)	Femmes avec un statut pathologique inconnu (% inconnu)
Positif	Positif	Positif	88	6	52	5	53	30 (34,1 %)
	Positif	Négatif	10	1	5	1	5	4 (40,0 %)
	Positif	Aucun résultat**	2	0	1	0	1	1 (50,0 %)
	Négatif	Positif	291	7	169	4	172	115 (39,5 %)
	Négatif	Négatif	85	0	14	0	14	71 (83,5 %)
	Négatif	Aucun résultat**	15	0	4	0	4	11 (73,3 %)
		Total	491	14	245	10	249	232 (47,3 %)
Négatif	S.O.***	Positif	282	3	177	1	179	102 (36,2 %)
	S.O.***	Négatif	9467	2	362	0	364	9103 (96,2 %)
	S.O.***	Aucun résultat**	599	1	4	0	5	594 (99,2 %)
		Total	10 839	20	788	11	797	10 031 (92,5 %)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, S.O. = sans objet
*Tous les échantillons disposaient de résultats finaux valides (lors du test initial ou après résolution des résultats initiaux non valides par la procédure).
**616 femmes avec des résultats du Aptima HPV assay ne disposaient pas de résultats du test DNA HPV, en raison, principalement, d'un volume insuffisant de l'échantillon cytologique.
***Les femmes dont les résultats sont négatifs avec le Aptima HPV assay ont été désignées comme négatives avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, aux fins de l'analyse.

Les risques absolus corrigés de maladie (lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3), d'après les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et du Aptima HPV assay, sont indiqués dans le tableau 30a. Le risque de lésions ≥ CIN2 chez les femmes présentant des types de HPV 16, 18 et/ou 45 était de 10,8 %, par rapport à 3,8 % chez les femmes présentant un ou plusieurs des 11 autres types de HPV à haut risque et de 1,0 % chez les femmes ne présentant pas de types de HPV à haut risque. Les risques absolus non corrigés de maladie sont présentés de manière globale dans le tableau 30b et par groupe d'âge dans le tableau 31.

Tableau 30a : Population NLIM ≥ 30 ans : risque absolu de lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 d'après les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et du Aptima HPV assay (estimations corrigées pour tenir compte du biais de vérification)

Résultat du test HPV Aptima	Résultat du test AHPV-GT	Interprétation	≥ CIN2	≥ CIN3
			Risque absolu (CI à 95 %)	Risque absolu (CI à 95 %)
Positif	Pos. HPV 16 et/ou pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et/ou HPV 18/45	9,7 (4,6, 20,2)	8,5 (3,8, 19,2)
	Pos. HPV 16, nég. HPV 18/45	Pos. HPV 16 uniquement	10,4 (4,0, 27,1)	10,3 (3,9, 27,1)
	Nég. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 18/45 uniquement	8,8 (2,9, 26,4)	6,5 (1,7, 25,1)
	Pos. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et 18/45	0,0	0,0
	Nég. HPV 16/18/45	Pos. autres HPV HR	3,2 (1,6, 6,3)	1,8 (0,6, 4,9)
	Pos. ou nég.	Pos. HPV HR	4,6 (2,8, 7,4)	3,2 (1,7, 5,9)
Négatif	Nég. HPV 16/18/45*	Nég. HPV HR	0,7 (0,2, 2,5)	0,2 (0,0, 4,8)
		Prévalence	1,1 %	0,8 %

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, HR = à haut risque, Pos. = Positif, Nég. = négatif, S.O. = sans objet
*Les femmes dont les résultats sont négatifs avec le Aptima HPV assay ont été désignées comme négatives avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, aux fins de l'analyse.

Tableau 30b : Population NLIM ≥ 30 ans : risque absolu de lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 d'après les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et du Aptima HPV assay (estimations non corrigées)

Résultat du test HPV Aptima	Résultat du test AHPV-GT	Interprétation	≥ CIN2	≥ CIN3
			Risque absolu (CI à 95 %)	Risque absolu (CI à 95 %)
Positif	Pos. HPV 16 et/ou pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et/ou HPV 18/45	10,8 (7/65) (5,1, 17,7)	9,2 (6/65) (4,3, 14,2)
	Pos. HPV 16, nég. HPV 18/45	Pos. HPV 16 uniquement	12,5 (4/32) (3,7, 25,2)	12,5 (4/32) (3,9, 23,1)
	Nég. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 18/45 uniquement	9,4 (3/32) (2,2, 21,8)	6,3 (2/32) (0,9, 16,8)
	Pos. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et 18/45	0,0 (0/1) (0,0, 93,5)	0,0 (0/1) (0,0, 93,4)
	Nég. HPV 16/18/45	Pos. autres HPV HR	3,6 (7/194) (1,7, 6,0)	2,1 (4/194) (0,7, 3,9)
	Pos. ou nég.	Pos. HPV HR	5,4 (14/259) (3,7, 6,8)	3,9 (10/259) (2,6, 4,5)
Négatif	Nég. HPV 16/18/45*	Nég. HPV HR	1,1 (6/549) (0,5, 1,9)	0,2 (1/549) (0,0, 0,8)
		Prévalence	2,5 % (20/808)	1,4 % (11/808)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, HR = à haut risque, Pos. = Positif, Nég. = négatif, S.O. = sans objet
*Les femmes dont les résultats sont négatifs avec le Aptima HPV assay ont été désignées comme négatives avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, aux fins de l'analyse.

Tableau 31 : Population NLIM ≥ 30 ans : risque absolu de lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 d'après les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et du Aptima HPV assay par groupe d'âge (estimations non corrigées)

	Résultat du test HPV Aptima	Résultat du test AHPV-GT	Interprétation	≥ CIN2	≥ CIN3
				Risque absolu (CI à 95 %)	Risque absolu (CI à 95 %)
30 à 39 ans	Positif	Pos. HPV 16 et/ou pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et/ou HPV 18/45	8,1 (3/37) (2,0, 16,4)	5,4 (2/37) (0,9, 12,3)
		Pos. HPV 16, nég. HPV 18/45	Pos. HPV 16 uniquement	0 (0/17) (0,0, 15,5)	0 (0/17) (0,0, 14,3)
		Nég. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 18/45 uniquement	15,0 (3/20) (3,9, 30,6)	10,0 (2/20) (1,0, 22,8)
		Pos. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et 18/45	S.O. (0/0)	S.O. (0/0)
		Nég. HPV 16/18/45	Pos. autres HPV HR	3,6 (4/111) (1,2, 6,2)	2,7 (3/111) (0,7, 4,7)
		Pos. ou nég.	Pos. HPV HR	4,7 (7/148) (2,6, 6,1)	3,4 (5/148) (1,6, 4,3)
	Négatif	Nég. HPV 16/18/45*	Nég. HPV HR	0,9 (2/230) (0,1, 2,2)	0,4 (1/230) (0,0, 1,6)
	Prévalence			2,4 % (9/378)	1,6 % (6/378)
≥ 40 ans	Positif	Pos. HPV 16 et/ou pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et/ou HPV 18/45	14,3 (4/28) (4,8, 26,4)	14,3 (4/28) (5,0, 21,9)
		Pos. HPV 16, nég. HPV 18/45	Pos. HPV 16 uniquement	26,7 (4/15) (6,4, 47,9)	26,7 (4/15) (6,5, 43,1)
		Nég. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 18/45 uniquement	0 (0/12) (0,0, 21,5)	0 (0/12) (0,0, 18,6)
		Pos. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16 et 18/45	0,0 (0/1) (0,0, 93,4)	0,0 (0/1) (0,0, 93,1)
		Nég. HPV 16/18/45	Pos. autres HPV HR	3,6 (3/83) (1,0, 7,8)	1,2 (1/83) (0,0, 4,1)
		Pos. ou nég.	Pos. HPV HR	6,3 (7/111) (3,3, 8,9)	4,5 (5/111) (2,3, 5,4)
	Négatif	Nég. HPV 16/18/45*	Nég. HPV HR	1,3 (4/319) (0,4, 2,3)	0 (0/319) (0,0, 0,8)
	Prévalence			2,6 % (11/430)	1,2 % (5/430)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, HR = à haut risque, Pos. = Positif, Nég. = négatif, S.O. = sans objet
*Les femmes dont les résultats sont négatifs avec le Aptima HPV assay ont été désignées comme négatives avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, aux fins de l'analyse.

Le risque relatif de maladie selon les résultats positifs et négatifs du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay sont présentés dans le tableau 32 (résultats corrigés pour tenir compte du biais de vérification) et le tableau 33 (résultats non corrigés). Les femmes présentant les types de HPV 16, 18 et/ou 45 ont montré 12,7 fois plus de probabilité d'avoir une lésion ≥ CIN2 et 18,4 fois plus de probabilité d'avoir une lésion ≥ CIN3 que les femmes ne présentant aucun type de HPV à haut risque. Les femmes présentant les types de HPV 16, 18 et/ou 45 ont montré 2,9 fois plus de probabilité d'avoir une lésion ≥ CIN2 et 3,8 fois plus de probabilité d'avoir une lésion ≥ CIN3 que les femmes présentant un ou plusieurs des 11 autres types de HPV à haut risque.

Tableau 32 : Population NLIM ≥ 30 ans : risque relatif de lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 d'après les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et du Aptima HPV assay (estimations corrigées pour tenir compte du biais de vérification)

Interprétation du test Aptima Assay*	≥ CIN2	≥ CIN3
	Risque relatif (CI à 95 %)	Risque relatif (CI à 95 %)
Pos. HPV 16 et/ou 18/45 par rapport à nég. HPV HR	12,9 (3,1, 54,6)	53,3 (1,5, >999)
Pos. HPV 16 et/ou 18/45 par rapport à pos. autres HPV HR	3,0 (1,1, 8,8)	4,8 (1,2, 19,2)
Pos. autres HPV HR par rapport à nég. HPV HR	4,3 (1,2, 15,1)	11,0 (0,4, 289,2)
Pos. HPV HR par rapport à nég. HPV HR	6,1 (1,8, 21,0)	20,2 (0,7, 567,7)
Prévalence	1,1 %	0,8 %

CI = intervalle de confiance, HR = à haut risque, Pos. = Positif, Nég. = négatif
*Les femmes dont les résultats sont négatifs avec le Aptima HPV assay ont été désignées comme négatives avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, aux fins de l'analyse.

Tableau 33 : Population NLIM ≥ 30 ans : risque relatif de lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 d'après les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et du Aptima HPV assay (estimations non corrigées)

Interprétation du test Aptima Assay*	≥ CIN2	≥ CIN3
	Risque relatif (CI à 95 %)	Risque relatif (CI à 95 %)
Pos. HPV 16 et/ou 18/45 par rapport à nég. HPV HR	9,9 (3,4, 28,4)	50,7 (6,2, 414,4)
Pos. HPV 16 et/ou 18/45 par rapport à pos. autres HPV HR	3,0 (1,1, 8,2)	4,5 (1,3, 15,4)
Pos. autres HPV HR par rapport à nég. HPV HR	3,3 (1,1, 9,7)	11,3 (1,3, 100,7)
Pos. HPV HR par rapport à nég. HPV HR	4,9 (1,9, 12,7)	21,2 (2,7, 164,7)
Prévalence	2,5 % (20/808)	1,4 % (11/808)

CI = intervalle de confiance, HR = à haut risque, Pos. = Positif, Nég. = négatif
*Les femmes dont les résultats sont négatifs avec le Aptima HPV assay ont été désignées comme négatives avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, aux fins de l'analyse.

Les rapports de vraisemblance (lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3) d'après les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay sont indiqués dans le tableau 34 (résultats corrigés pour tenir compte du biais de vérification) et dans le tableau 35 (non corrigés). Les types de HPV 16, 18 et/ou 45 ont montré 17,1 fois plus de probabilité d'être présents chez une femme avec des lésions ≥ CIN2 et 21,9 fois plus de probabilité d'être présents chez une femme avec des lésions ≥ CIN3.

Tableau 34 : Population NLIM ≥ 30 ans : rapports de vraisemblance pour les lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 d'après les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et du Aptima HPV assay (estimations corrigées pour tenir compte du biais de vérification)

Interprétation des résultats du Aptima Assay*	≥ CIN2	≥ CIN3
	Rapport de vraisemblance (CI à 95 %)	Rapport de vraisemblance (CI à 95 %)
Positif au HPV 16 et/ou 18/45	11,2 (3,3, 38,4)	24,1 (2,6, 225,9)
Positif aux autres HPV HR	3,5 (1,3, 9,4)	4,7 (0,7, 29,8)
Négatif au HPV HR	0,8 (0,6, 1,1)	0,4 (0,1, 2,2)

CI = intervalle de confiance, HR = à haut risque
*Les femmes dont les résultats sont négatifs avec le Aptima HPV assay ont été désignées comme négatives avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, aux fins de l'analyse.

Tableau 35 : Population NLIM ≥ 30 ans : rapports de vraisemblance pour les lésions ≥ CIN2 et ≥ CIN3 d'après les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et du Aptima HPV assay (estimations non corrigées)

Interprétation des résultats du Aptima Assay*	≥ CIN2	≥ CIN3
	Rapport de vraisemblance (CI à 95 %)	Rapport de vraisemblance (CI à 95 %)
Positif au HPV 16 et/ou 18/45	4,8 (2,1, 8,5)	7,4 (3,3, 12,0)
Positif aux autres HPV HR	1,5 (0,7, 2,5)	1,5 (0,5, 2,9)
Négatif au HPV HR	0,4 (0,2, 0,8)	0,1 (0,0, 0,6)

CI = intervalle de confiance, HR = à haut risque
*Les femmes dont les résultats sont négatifs avec le Aptima HPV assay ont été désignées comme négatives avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, aux fins de l'analyse.

Performance clinique du Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay avec les échantillons cytologiques en milieu liquide SurePath

Des échantillons cytologiques en milieu liquide SurePath ont été recueillis auprès de femmes canadiennes lors d'une consultation de suivi en raison d'un ou plusieurs frottis anormaux, d'une infection HPV ou d'autres raisons. Un aliquote (0,5 ml) de chaque échantillon a été transféré dans un tube de transfert d'échantillons Aptima puis a été traité par de la solution de transfert Aptima. Un seul réplicat de chaque échantillon a été testé avec le Aptima HPV assay (n=481). Les échantillons positifs ont ensuite été testés avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et le Aptima HPV assay. Les résultats sont indiqués dans le tableau 36. Des résultats similaires sont indiqués pour le test PCR HPV disponible dans le commerce, qui distingue le HPV 16 et le HPV 18, mais pas le HPV 45, des autres génotypes à haut risque. Le risque relatif de maladie avec des résultats de génotype positifs et négatifs sont indiqués dans le tableau 37 pour le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et le test PCR HPV.

Tableau 36 : Risque absolu de lésions ≥ CIN3 d'après les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et d'un test PCR HPV disponible dans le commerce

Résultat HPV HR	Résultat génotype	Interprétation	Risque absolu de lésions ≥ CIN3 avec Aptima (IC à 95 %)	Risque absolu de lésions ≥ CIN3 avec PCR HPV (IC à 95 %)
Positif	Pos. HPV 16 et/ou pos. HPV 18/45*	Pos. HPV 16 et/ou HPV 18/45*	12,5 (7,6-17,3)	14,4 (10,4-18,1)
	Pos. HPV 16 et nég. HPV 18/45*	Pos. HPV 16 uniquement	16,4 (9,2-23,9)	16,8 (11,6-21,9)
	Nég. HPV 16 et/ou pos. HPV 18/45*	Pos. HPV 18/45* uniquement	3,3 (0,1-13,2)	7,1 (1,0-18,8)
	Pos. HPV 16 et/ou pos. HPV 18/45*	Pos. HPV 16 et HPV 18/45*	33,3 (1,8-83,7)	14,3 (0,7-49,9)
	Nég. HPV 16 et/ou nég. HPV 18/45*	Pos. autres HPV HR	2,0 (1,0-3,1)	2,1 (1,1-3,3)
	Pos. ou nég.	Pos. HPV HR	10,2 (8,4-11,7)	8,5 (7,0-9,5)
Négatif**	Nég. HPV 16 et/ou nég. HPV 18/45*	Nég. HPV HR	1,0 (0,2-2,4)	1,1 (0,3-2,8)
		Prévalence (%)	4,0 %	5,0 %

HR = haut risque ; pos. = positif ; nég. = négatif

*Le test PCR HPV fait uniquement la distinction de HPV 16 et HPV 18 par rapport aux 12 autres génotypes à haut risque, y compris HPV 45.

**Les femmes dont les résultats étaient négatifs avec le Aptima HPV assay ont été désignées comme négatives avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay, aux fins de l'analyse.

Tableau 37 : Risque relatif de lésions ≥ CIN3 selon les résultats du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay et d'un test PCR HPV disponible dans le commerce

Résultats du Aptima Assay		Résultats du test PCR HPV	
Interprétation des tests	**Risque relatif de lésions ≥ CIN3 (IC à 95 %)**	**Interprétation des tests**	**Risque relatif de lésions ≥ CIN3 (IC à 95 %)**
Positif au HPV 16 et/ou 18/45 par rapport à négatif au HPV HR	13,1 (3,7-45,9)	Positif au HPV 16 et/ou 18/45 par rapport à négatif au HPV HR	12,6 (3,8-41,9)
Positif au HPV 16 et/ou 18/45 par rapport à positif aux autres HPV HR	2,0 (0,7-5,4)	Positif au HPV 16 et/ou 18/45 par rapport à positif aux autres HPV HR	3,9 (1,6-9,5)
Positif aux autres HPV HR par rapport à négatif au HPV HR	6,6 (1,6-27,1)	Positif aux autres HPV HR par rapport à négatif au HPV HR	3,2 (0,8-12,8)
Positif au HPV HR par rapport à négatif au HPV HR	10,7 (3,3-35,1)	Positif au HPV HR par rapport à négatif au HPV HR	7,4 (2,3-24,3)
Prévalence	4,0 %	Prévalence	5,0 %

Performance clinique du Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay avec des échantillons recueillis dans des kits de prélèvement et de transport pour échantillon cervical

La performance du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay a été évaluée à l'aide d'échantillons CSCT (recueillis dans des kits de prélèvement et de transport pour échantillon cervical) prélevés sur des femmes orientées vers une visite de suivi à la suite d'un résultat anormal à un test de Pap. Les échantillons ont d'abord été testés avec le Aptima HPV assay (n = 651). Les échantillons dont les résultats se sont révélés positifs avec le Aptima HPV assay (n = 414) ont ensuite été testés avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay sur le Tigris DTS System et sur le Panther Système.

La concordance clinique du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay pour la détection du HPV à haut risque de type 16, 18 et 45 sur le Panther Système a été évaluée en utilisant les résultats obtenus sur le Tigris DTS System comme méthode de référence. Les concordances positives et négatives en pourcentage ainsi que les intervalles de confiance du score à 95 % qui y sont associés ont été calculés. Les résultats sont présentés dans le tableau 38.

Tableau 38 : Concordance clinique du Aptima HPV 16 18/45 Genoytpe assay sur le Panther Système pour la détection des HPV à haut risque 16, 18 et 45 dans les échantillons CSCT

		Résultat du Tigris DTS System				
		Pos. HPV 16, nég. HPV 18/45	Nég. HPV 16, pos. HPV 18/45	Pos. HPV 16, pos. HPV 18/45	Nég. HPV 16, nég. HPV 18/45	Total
Résultat du Panther Système	Pos. HPV 16, nég. HPV 18/45	194	0	1	3	198
	Nég. HPV 16, pos. HPV 18/45	0	34	0	0	34
	Pos. HPV 16, pos. HPV 18/45	0	0	7	0	7
	Nég. HPV 16, nég. HPV 18/45	1	1	0	173	175
	Total	195	35	8	176	414

Pos. = positif, Nég. = négatif

Concordance positive : 98,7 % (235/238) (CI à 95 % : 96,4 ; 99,6)

Concordance négative : 98,3 % (173/176) (CI à 95 % : 95,1 ; 99,4)

Sensibilité analytique

Le seuil de détection (SD) du seuil clinique est une concentration qui est positive (supérieure au seuil clinique) 95 % du temps. Le SD du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay a été évalué en testant des échantillons cytologiques négatifs cliniques, individuels ou groupés, en milieu liquide ThinPrep, auxquels ont été ajoutées diverses concentrations de transcrits *in vitro* de HPV ou de cellules de culture infectées par le HPV (SiHa, HeLa et MS751 ; ATCC, Manassas, Virginia). Concernant les panels de transcrits *in vitro*, 60 réplicats de chaque taux de copie ont été testés avec chacun des deux lots de réactifs, pour un total de 120 réplicats. Concernant les panels de lignées cellulaires, 30 réplicats de chaque taux de copie ont été testés avec chacun des deux lots de réactifs, pour un total de 60 réplicats. Le test a eu lieu pendant huit jours, avec trois séries minimum réalisées chaque jour et cinq réplicats d'un génotype donné testés dans chaque série. Le seuil de détection à 95 % (tableau 39) a été calculé par une analyse de régression Probit des résultats de positivité pour chaque panel de dilution.

Tableau 39 : Seuil de détection du seuil clinique du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay

Cible	Seuil de détection* (CI à 95 %)
HPV 16	23,7 (19,1, 30,9)
HPV 18	26,1 (21,2, 33,9)
HPV 45	34,5 (28,5, 43,6)
SiHa	0,4 (0,3, 0,7)
HeLa	0,7 (0,4, 1,4)
MS751	0,2 (0,1, 0,3)

*copies par réaction pour les transcrits *in vitro* et cellules par réaction pour les lignées cellulaires

Précision du test

La précision du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay a été évaluée dans deux études avec le même panel de 24 échantillons. L'étude 1 a été menée dans 3 sites de test externes afin de déterminer la reproductibilité du test. L'étude 2 a été menée en interne afin de déterminer la précision intra-laboratoire. Le panel comprenait 17 échantillons positifs au HPV 16 et/ou 18/45, avec des concentrations égales ou supérieures au seuil de détection du test (positivité attendue : ≥ 95 %), 3 échantillons positifs au HPV 16 et/ou 18/45, avec des concentrations inférieures au seuil de détection du test (positivité attendue : > 0 % à < 25 %), et 4 échantillons négatifs au HPV. Les échantillons du panel positifs au HPV 16 et/ou 18/45 ont été préparés en ajoutant des transcrits *in vitro* ou des cellules de culture infectées par le HPV (SiHa, HeLa et MS751 ; ATCC, Manassas, Virginia) à des groupes d'échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep résiduels, ou en diluant des échantillons cliniques de HPV 16, 18 et/ou 45 dans des groupes d'échantillons cytologiques résiduels en milieu liquide ThinPrep. Les échantillons du panel négatifs au HPV ont été préparés avec des groupes d'échantillons cytologiques en milieu liquide ThinPrep ou avec une solution PreservCyt.

Dans l'étude 1, 2 opérateurs présents sur chacun des 3 sites de test (1 appareil par site) ont réalisé 2 listes de travail du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay par jour, pendant 3 jours. Les tests ont été réalisés au moyen de 2 lots de réactifs. Chaque liste de travail contenait 3 réplicats de chacun des échantillons du panel de reproductibilité. Cent huit (108) tubes d'échantillon individuel ont été testés pour chaque échantillon du panel (3 sites x 1 appareil x 2 opérateurs x 2 lots x 3 jours x 3 réplicats). Dans l'étude 2, le test a été mené en interne pendant 13 jours, avec un total de 162 réactions testées pour chaque échantillon du panel (1 site x 3 appareils x 3 opérateurs x 3 lots x 2 listes de travail x 3 réplicats).

Les échantillons du panel sont décrits dans le tableau 40a et le tableau 40b, accompagnés d'un résumé de la concordance indiquant les résultats prévus respectivement pour le HPV 16 et le HPV 18/45.

Tableau 40a : Études 1 et 2 de précision du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay : description du panel et concordance en pourcentage avec les résultats escomptés pour le HPV 16

Description du panel (copies ou cellules/réaction)	Résultat escompté pour le HPV 16	Concordance en pourcentage (CI à 95 %)	
		Étude 1 (3 sites de test)	Étude 2 (1 site de test)
HPV 16 IVT (240 copies)	Positif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (260 copies)	Négatif	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (350 copies)	Négatif	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Échantillon clinique 1 HPV 16	Positif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon clinique 1 HPV 18/45	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
Cellules SiHa (4 cellule) et cellules HeLa (0,7 cellules)	Positif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Cellules SiHa (0,4 cellule) et cellules HeLa (7 cellules)	Positif	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
Cellules SiHa (0,4 cellules)	Positif	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
Cellules HeLa (0,7 cellule)	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Cellules MS751 (0,2 cellules)	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (158/159) (96,5, 99,9)
HPV 16 IVT (24 copies)	Positif	100 (107/107) (96,5, 100)	96,9 (157/162) (93,2, 98,7)
HPV 18 IVT (26 copies)	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (35 copies)	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon clinique 2 HPV 16	Positif	98,1 (105/107) (93,4, 99,5)	98,8 (160/162) (95,7, 99,7)
Échantillon clinique 3 HPV 16	Positif	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
Échantillon clinique 2 HPV 18/45	Négatif	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon clinique 3 HPV 18/45	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Cellules SiHa (0,001 cellules)	Négatif	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (158/161) (94,8, 99,4)
Cellules HeLa (0,001 cellule)	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Cellules MS751 (0,006 cellules)	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon clinique 1 négatif au HPV	Négatif	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon clinique 2 négatif au HPV	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon 1 négatif au HPV préparé avec PreservCyt	Négatif	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon 2 négatif au HPV préparé avec PreservCyt	Négatif	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

CI = intervalle de confiance du score

Remarque : *La concordance en pourcentage a pu être affectée par des variations lors de l'ajout de substances, la dilution et/ou l'aliquotage.*

Tableau 40b : Études 1 et 2 de précision du Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay : description du panel et concordance en pourcentage avec les résultats escomptés pour le HPV 18/45

Description du panel (copies ou cellules/réaction)	Concordance en pourcentage (CI à 95 %)		
	Résultat escompté pour le HPV 18/45	Étude 1 (3 sites de test)	Étude 2 (1 site de test)
HPV 16 IVT (240 copies)	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (260 copies)	Positif	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (350 copies)	Positif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon clinique 1 HPV 16	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon clinique 1 HPV 18/45	Positif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
Cellules SiHa (4 cellule) et cellules HeLa (0,7 cellules)	Positif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Cellules SiHa (0,4 cellule) et cellules HeLa (7 cellules)	Positif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Cellules SiHa (0,4 cellules)	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Cellules HeLa (0,7 cellule)	Positif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Cellules MS751 (0,2 cellules)	Positif	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	88,7 (141/159) (84,5, 93,5)
HPV 16 IVT (24 copies)	Négatif	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (26 copies)	Positif	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (35 copies)	Positif	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
Échantillon clinique 2 HPV 16	Négatif	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon clinique 3 HPV 16	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon clinique 2 HPV 18/45	Positif	100 (107/107) (96,5, 100)	95,7 (155/162) (91,7, 98,0)
Échantillon clinique 3 HPV 18/45	Positif	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
Cellules SiHa (0,001 cellules)	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
Cellules HeLa (0,001 cellule)	Négatif	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
Cellules MS751 (0,006 cellules)	Négatif	75,0 (81/108) (66,1, 82,2)	88,3 (143/162) (84,2, 93,2)
Échantillon clinique 1 négatif au HPV	Négatif	99,1 (106/107) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon clinique 2 négatif au HPV	Négatif	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon 1 négatif au HPV préparé avec PreservCyt	Négatif	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Échantillon 2 négatif au HPV préparé avec PreservCyt	Négatif	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

CI = intervalle de confiance du score
Remarque : *La concordance en pourcentage a pu être affectée par des variations lors de l'ajout de substances, la dilution et/ou l'aliquotage.*

Réactivité croisée

Les tests avec des organismes présentant une éventuelle réactivité croisée avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay ont été menés au moyen du Tigris DTS System. Consulter *Réactivité croisée* (tableau 20) dans la section Tigris DTS System pour voir les résultats.

Interférence

Les tests avec les substances susceptibles d'interférer avec le Aptima HPV 16 18/45 Genotype assay ont été menés au moyen du Tigris DTS System. Consulter *Interférence* (tableau 21) dans la section du Tigris DTS System pour voir les résultats.

Bibliographie

1. **Walboomers, J. M., M.V. Jacobs, M.M. Manos, F.X. Bosch, J.A. Kummer, K.V. Shah, P.J. Snijders, J. Peto, C. J. Meijer, N. Muñoz.**1999. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 189:12-19.
2. **Li N., Franceschi S., Howell-Jones R., Snijders P.J.F., Clifford G.M.** Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. Int J Cancer. 2011;128: 927-935. doi 10.1002/ijc.25396
3. **Czegledy J., C. Losif, B.G. Hansson, M. Evander, L. Gergely, and G. Wadell.** 1995. Can a test for E6/E7 transcripts of human papillomavirus type 16 serve as a diagnostic tool for the detection of micrometastasis in cervical cancer? Int J Cancer. 64(3):211-5.
4. **Doorbar, J.** 2006. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. Clin Sci (Lond). 110(5):525-41.
5. **Burd, E.M.** 2003. Human papillomavirus and cervical cancer. Clin Microbiol Rev. 16(1):1-17.
6. **Lambert P.F., H. Pan, H.C. Pitot, A. Liem, M. Jackson, and A.E. Griep.** 1993. Epidermal cancer associated with expression of human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncogenes in the skin of transgenic mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 90(12):5583-7.
7. **Kjaer S.K., A.J.C. van den Brule, G., Paull, E.I. Svare, M.E. Sherman, B.L. Thomsen, M. Suntum, J.E. Bock, P.A. Poll, and C.J.L.M. Meijer.** 2002. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. BMJ. 325(7364): 572-579.
8. **Monsonego J., F.X. Bosch, P. Coursaget, J.T. Cox, E. Franco, I. Frazer, R. Sankaranarayanan, J. Schiller, A. Singer, T.C. Wright Jr, W. Kinney, C.J. Meijer, J. Linder, E. McGoogan, and C. Meijer.** 2004. Cervical cancer control, priorities and new directions. Int J Cancer. 108(3):329-33. Erratum in: Int J Cancer. 108(6):945.
9. **Cuschieri, K.S., M.J. Whitley, H.A. Cubie.** 2004. Human papillomavirus type specific DNA and RNA persistence--implications for cervical disease progression and monitoring. J. Med. Virol. 73(1): 65-70.
10. **De Sanjose S., et al.** 2010. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. The Lancet. DOI 10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
11. **Burger R.A., B. J. Monk, T. Kurosaki, H. Anton-Culver, S. Vasilv, M. L. Berman and S.P. Wilczynski.** 1996. Human Papillomavirus Type 18: Association with poor prognosis in early stage cervical cancer. J. Nat. Cancer institute. 88(19): 1361-1368.
12. **Safaeian M., M. Schiffman, J. Gage, D. Solomon, C. Wheeler and P. Castle.** 2009. Detection of Precancerous Cervical Lesions Is Differential by Human Papillomavirus Type. Cancer Res. 69(8): 3262-3266.
13. **Khan, M.J., P.E. Castle, A.T. Lorincz, S. Wacholder, M. Sherman, D.R. Scott, B.B. Rush, A.G. Glass and M. Schiffman.** 2005. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. J. Natl. Cancer Inst. 97(14): 1072-1079.
14. **ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology.** HPV Genotyping Clinical Update. 2009. http://www.asccp.org/Portals/9/docs/pdfs/Consensus%20Guidelines/clinical_update_20090408.pdf. Accessed March 22, 2012.
15. **Wright T.C., S. Massad, C. J. Dunton, M. Spitzer, E.J. Wilkinson and D. Solomon.** 2007. 2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. Journal of Lower Genital Tract Disease. 11(4):201-222.
16. **Kacian, D.L. and T.J. Fultz.** 1995. Nucleic acid sequence amplification methods. U. S. Patent 5,399,491.
17. **Arnold, L. J., P. W. Hammond, W. A. Wiese, and N. C. Nelson.** 1989. Assay formats involving acridinium-ester-labeled DNA probes. Clin Chem. 35: 1588-1594.
18. **Nelson, N.C., A. BenCheikh, E. Matsuda, and M. Becker.** 1996. Simultaneous detection of multiple nucleic acid targets in a homogeneous format. Biochem. 35:8429-8438.
19. **Datta, S. D., L. A. Koutsky, S. Ratelle, E. R. Unger, J. Shlay, T. McClain, B. Weaver, P. Kerndt, J. Zenilman, M. Hagensee, C. J. Suhr, and H. Weinstock.** 2008. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cytology in Women Screened for Cervical Cancer in the United States, 2003–2005. Annals Int Med. **148**:493.
20. **Clifford, G.M., S. Gallus, R. Herrero, N. Muñoz, P. J. F. Snijders, S. Vaccarella, P. T. H. Anh, C. Ferreccio, N. T. Hieu, E. Matos, M. Molano, R. Rajkumar, G. Ronco, S. de Sanjosé, H. R. Shin, S. Sukvirach, J. O. Thomas, S. Tunsakul, C. J. L. M. Meijer, S. Franceschi, and the IARC HPV Prevalence Surveys Study Group.** Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled Analysis. 2005. The Lancet. **366**, 991.
21. **Stoler, M.H., T.C. Wright, Jr., J. Cuzick, J. Dockter, J. Reid, D. Getman, C. Giachetti.** Aptima HPV assay performance in women with atypical squamous cells of undetermined significance cytology results. 2013. American Journal of Obstetrics & Gynecology. **208(2)**:144-145.

Hologic, Inc.
10210 Genetic Center Drive
San Diego, CA 92121 USA

Service clients : +1 844 Hologic (+1 844 465 6442)
customersupport@hologic.com

Service technique : +1 888 484 4747
molecularsupport@hologic.com

Pour obtenir des coordonnées supplémentaires, visitez le site www.hologic.com.

EMERGO EUROPE
Molenstraat 15
2513 BH The Hague
Pays-Bas

Ce produit est destiné à être utilisé uniquement pour des diagnostics *in vitro* humains.

Hologic Aptima, DTS, Panther, PreservCyt, ThinPrep et Tigris sont des marques commerciales et/ou des marques déposées d'Hologic, Inc. et/ou de ses filiales aux États-Unis et/ou dans d'autres pays.

RAININ est une marque commerciale de Rainin Instruments, LLC.

SUREPATH et PREPSTAIN sont des marques commerciales de TriPath Imaging, Inc.

Toutes les autres marques commerciales qui peuvent apparaître dans ce notice sont des marques commerciales de leurs détenteurs respectifs.

© 2007-2015 Hologic, Inc. Tous droits réservés.
AW-11504-901 Rev. 003 (FR)

2015-04